

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR: PROF. DR. MED. GÜNTER RIEGGER
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Dialysebehandlung mit dem Genius[®]-Therapiesystem:
Historische Entwicklung sowie Effizienz und
hämodynamische Stabilität im klinischen Einsatz**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Matthias Wolfgang Hartmann

2010

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR: PROF. DR. MED. GÜNTER RIEGGER
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Dialysebehandlung mit dem Genius[®]-Therapiesystem:
Historische Entwicklung sowie Effizienz und
hämodynamische Stabilität im klinischen Einsatz**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Matthias Wolfgang Hartmann

2010

Dekan:

Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter:

PD Dr. Martin Kammerl

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Oliver Kölbl

Tag der mündlichen Prüfung:

15. Juni 2010

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einführung	1
1.1	Geschichtlicher Überblick der Hämodialyse	1
1.2	Die Entwicklung des GENIUS®-Therapiesystems	7
1.3	Dialysemodalitäten	8
1.4	Ziel und Fragestellung der Studie	11
2	Patienten und Methodik	12
2.1	Patienten und Studiendesign	12
2.2	Methodik	13
2.2.1	Technische Besonderheiten des GENIUS®-Therapiesystems	14
2.2.2	Datenerhebung	18
2.3	Statistik	24
3	Ergebnisse	25
3.1	Patientencharakteristika	25
3.2	Allgemeine Dialyseparameter	25
3.3	Dialyse Effizienz des GENIUS®-Therapiesystems	26
3.4	Hämodynamische Stabilität	29
3.5	Ökonomische Effizienz und Praktikabilität	31
3.6	Spezielle Ergebnisse aus Behandlungskollektiv A	32
3.7	Spezielle Ergebnisse aus Behandlungskollektiv B	32
4	Diskussion	33
4.1	Dialyseeffizienz	33
4.2	Kreislaufstabilität	36
4.3	Antikoagulation	38
4.4	Ökonomische und praktische Aspekte	40
5	Zusammenfassung und Ausblick	41
6	Abbildungsverzeichnis mit Quellennachweis	42
7	Literaturverzeichnis	43
8	Curriculum Vitae	46
9	Danksagung	48

1 Einführung

1.1 Geschichtlicher Überblick der Hämodialyse

Das akute und chronische Nierenversagen ist unbehandelt mit einer hohen Mortalität verbunden.

Im 19. Jahrhundert wurde eine Urämie (griechisch: Harnvergiftung; wörtlich übersetzt: „Harn im Blut“) noch durch heiße Bäder, Aderlässe und Einläufe behandelt (1).

Die heutigen Dialyseverfahren machen sich die physikalischen Prozesse der Osmose, Diffusion und Filtration zu Nutze.

Die erste wissenschaftliche Beschreibung dieser Vorgänge stammt von Thomas Graham, einem schottischen Chemiker, der seither als „Vater der Dialyse“ gilt. Osmose und Dialyse waren für ihn nichts anderes als chemische Prozesse, die die Trennung von gelösten Stoffen und das Entfernen von Wasser aus Lösungen mittels semipermeabler Membranen definierten. Graham verwies bereits auf die potentiellen Anwendungsmöglichkeiten in der Medizin (2).

Bereits 1855 publizierte der deutsche Physiologe Adolf Fick eine quantitative Beschreibung des Diffusionsvorganges und es dauerte weitere 50 Jahre, ehe Albert Einstein die Diffusion thermodynamisch von der Brownschen Molekularbewegung ableitete und somit der Diffusion eine wissenschaftliche Grundlage verlieh (2).

Der Begriff Hämodialyse beschreibt heute ein extrakorporales Verfahren zur Reinigung des Blutes von urämischen Toxinen mittels einer semipermeablen Membran, welches auf den Grundlagen der erwähnten Beobachtungen von Graham und Fick basiert.

Die geschichtliche erste Erwähnung eines solchen Verfahrens geht auf die Herren Abel, Rowntree und Turner zurück, die bereits 1913 das Blut von narkotisierten Tieren durch Membranschläuche aus Collodion, einem Zellulose-Material, leiteten. Zur Antikoagulation der Versuchstiere benutzten sie Hirudin, welches 1880 aus dem Speichel von Blutegeln isoliert werden konnte. Unklar ist bis heute, ob Abel et al. dieses Verfahren, welches sie „Vivi-Diffusion“ bezeichneten, originär zur Behandlung eines Nierenversagens einsetzten, aber unstrittig enthält es mit den

dialysefähigen Membranschläuchen bereits wesentliche Elemente der heutigen Hämodialyse (2).

Die erste Dialyse-Behandlung am Menschen führte im Sommer 1924 schließlich der Gießener Arzt Dr. Georg Haas an der dortigen Universität durch. Von dieser ersten Hämodialyse existieren keine Protokolle, sondern lediglich eine kurze Erwähnung in der klinischen Wochenschrift: *„Deshalb wurde bei diesem ersten Versuch beim Menschen die Versuchsdauer auf 15 Minuten beschränkt und ein nur relativ kurzes Schlauchsystem verwendet. Von befreundeter chirurgischer Seite, Herrn Priv. Doz. Dr. von der Hütten, wurde der operative Eingriff unter der Lokalanästhesie ausgeführt. Der gesamte Vorgang der Auswaschung ging ohne jegliche Störung und Komplikation vor sich. Das Blut floß aus der Arteria radialis sinistra in den Dialysierschlauch und wurde von hier in die Vena cubitalis zurückgeleitet. Irgendwelche Funktionsstörungen oder Beschwerden der linken Hand waren nach der Unterbindung der radialis nicht zu beobachten. Die Operationswunden heilten per primam. Die chemische Untersuchung des Blutes und des Dialysates ergab, daß der Indicangehalt von 150 ccm ausgewaschen war (3).“*

Bis zum Jahre 1928 dialysierte er dort weitere sechs Patienten, ebenfalls mit Dialyseschläuchen aus Collodion. Bei den ersten sechs Dialysebehandlungen verwendete er ebenfalls das erwähnte Hirudin und bei seinem siebten und letzten Patienten Heparin, das 1916 durch den amerikanischen Medizinstudenten, Jay MacLean, aus Hundelebern isoliert wurde und bis heute gebräuchlich ist. Alle von Haas dialysierten Patienten verstarben vermutlich wegen der geringen Dialyseeffektivität und den zum Dialysezeitpunkt schon fortgeschrittenen Erkrankungen. Die Prognose des dialysepflichtigen, akuten Nierenversagens war damals ausgesprochen schlecht. Behandlungen erfolgten nur symptomatisch und verliefen durch Urämiesymptome und Überwässerung meist letal. Die Letalitätsraten lagen damals zwischen 80 und 95% (2).

Haas war aber mit seinen Dialysebehandlungen zu einer wichtigen Erkenntnis gelangt, dass nämlich in nur 6 Stunden Dialysebehandlung dem Organismus mehr Harnstoff entzogen werden kann, als es der menschliche Körper in 24 Stunden nachzubilden vermag (2).

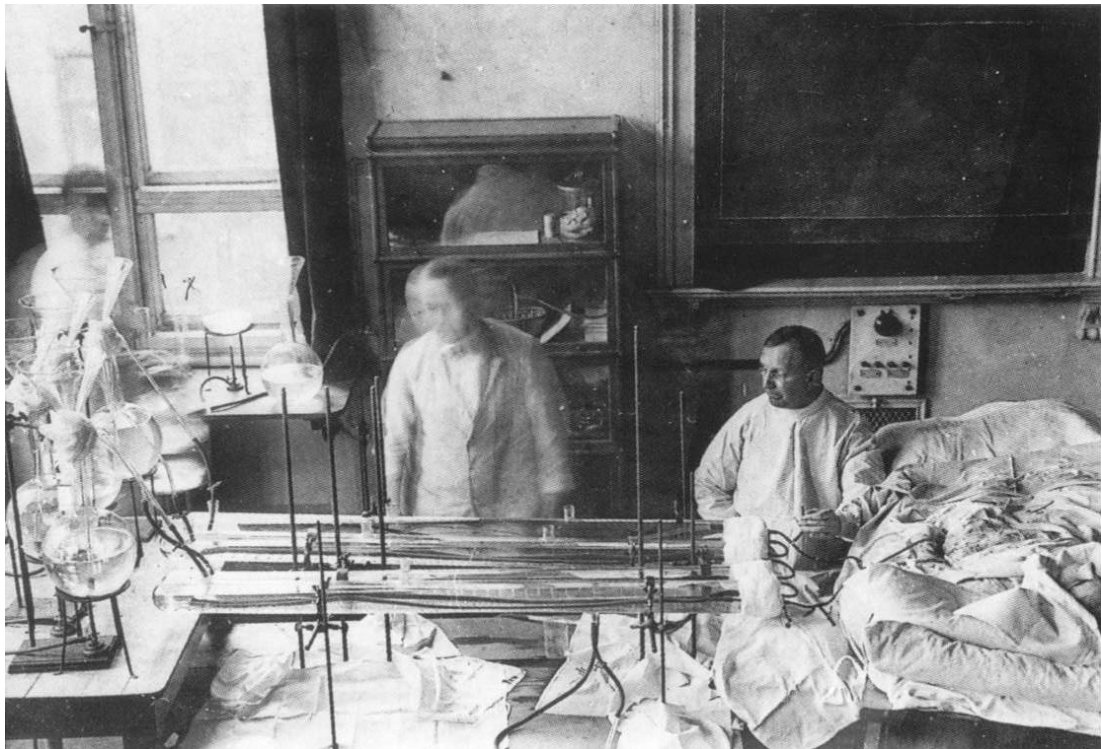


Abbildung 1: Hämodialyse im Jahre 1926 mit Georg Haas am Krankenbett

Haas räumte der Hämodialyse nicht nur in der Akuttherapie, sondern auch als adjuvante Maßnahme eine umfassende Stellung ein und schrieb 1952 in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift: *„In vielen Fällen von akuter Niereninsuffizienz bedeutet die künstliche Niere nicht nur die letzte Maßnahme, sondern sie ist ein wertvolles Zubehör zu einer guten konservativen Therapie. Behebung von Übelkeit und Erbrechen, von Apathie und Schwäche durch die Dialyse helfen über das bedrohliche Stadium hinweg, ermöglichen eine bessere kalorische Nahrung und versetzen uns somit in die Lage, das Ziel der allgemeinen Restaurierung rascher zu erreichen. Derselbe Gesichtspunkt gilt auch bei der chronischen Niereninsuffizienz, die nicht selten durch Begleitkrankheiten, durch Überanstrengung, fehlerhafte Kost zur Dekompensation gebracht wird. Hier kann durch die künstliche Niere die akute verschlimmernde Episode in ihren schädlichen Wirkungen verkürzt und gemildert werden. In ähnlicher Richtung liegt die Indikation der Dialyse des Blutes in Hinblick auf operative und postoperative Maßnahmen (Pyelotomie, Prostatektomie usw.) bei progressiver renaler Insuffizienz, wo gegebenenfalls die künstliche Niere die konservative und operative Therapie wesentlich unterstützen kann. Auch bei Vergiftungen, z. B. Barbitursäurepräparaten, hat die künstliche Niere wertvolle Dienste geleistet. Auf alle Fälle ist die künstliche*

Niere ein Verfahren von großer und vielfältiger Wirksamkeit, das endlich auch bei uns, besonders in den großen Kliniken, die entsprechende Würdigung und Anwendung finden sollte (4).“

Nachdem 1937 Wilhelm Thalheimer Cellophan als semipermeable Membran entdeckte, gelang am 11. September 1945 dem Niederländer Willem Kolff die erste erfolgreiche Dialysebehandlung ohne Todesfolge mit der von ihm selbst entwickelten rotierenden Trommelnriere. Der Kolffsche Erfolg resultierte vor allem aus den technischen Neuerungen des Behandlungsapparates selbst: Die Kolffsche Trommelnriere benutzte auf eine Holztrommel gewickelte Membranschläuche aus Cellophan, dem von Thalheimer entdeckten Material auf Zellulosebasis. Diese Trommel mit den blutgefüllten Schläuchen rotierte bei der Behandlung durch ein Bad, das eine „Dialysat“ genannte Elektrolytlösung enthielt. Während der Passage der Membranschläuche durch das Bad traten die zu entfernenden urämischen Toxine aufgrund der bereits erwähnten physikalischen Gesetzmäßigkeiten in diese „Waschflüssigkeit“ über.

Nach Kriegsende gelangten Exemplare der Kolffschen Trommelnriere über den Atlantik an das Peter Brent Brigham Hospital in Boston, von wo aus sie nach entsprechender technischer Verfeinerung als „Kolff-Brigham-Trommelnriere“ in den Jahren 1954-1962 weltweit an 22 Krankenhäuser verschifft wurden und sogar unter Extrembedingungen ihre Bewährungsprobe im Korea-Krieg bestanden.

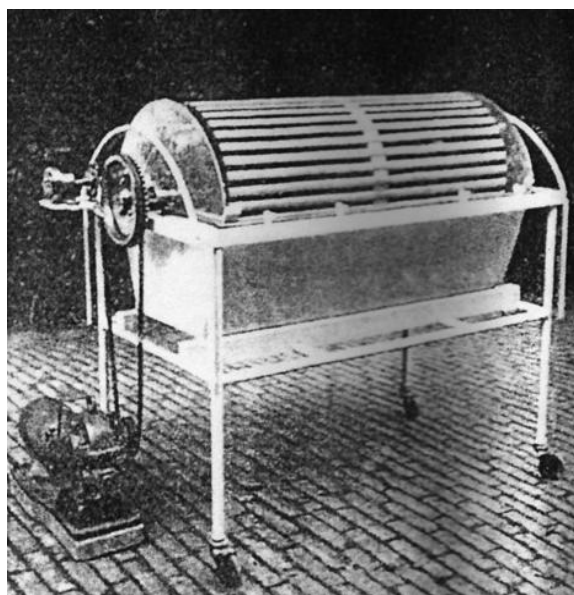


Abbildung 2: Die erste „künstliche Niere“ von Kolff

Neben der Entfernung von urämischen Stoffwechselendprodukten ist die Ausscheidung überflüssigen Wassers eine weitere wichtige Nierenfunktion. Diesen Vorgang, bei dem Plasmawasser aufgrund von Druckunterschieden durch die Dialysemembran abgepresst wird, bezeichnet man als Ultrafiltration. Dieses sehr wichtige Prinzip wurde bei der Trommelniere nach Kolff noch nicht ausreichend berücksichtigt. Deshalb publizierte 1947 der Schwede Nils Alwall eine Arbeit über einen modifizierten vertikalen Dialysator mit Membranen aus Cellophanschläuchen, die wegen ihrer Anordnung zwischen zwei Metallgittern höheren Drücken ausgesetzt werden konnten.

Alwall war es auch, der 1950 gegen erheblichen Widerstand der leitenden Internisten das erste Dialysebehandlungszentrum gründete.

Die Erkenntnisse von Kolff und Alwall machte sich 1948 auch ein deutscher Arzt, Dr. Curt Moeller, zu Nutze und entwickelte das gleichnamige Dialysemodell, die „Moeller-Niere“, welche später weiterentwickelt werden sollte.

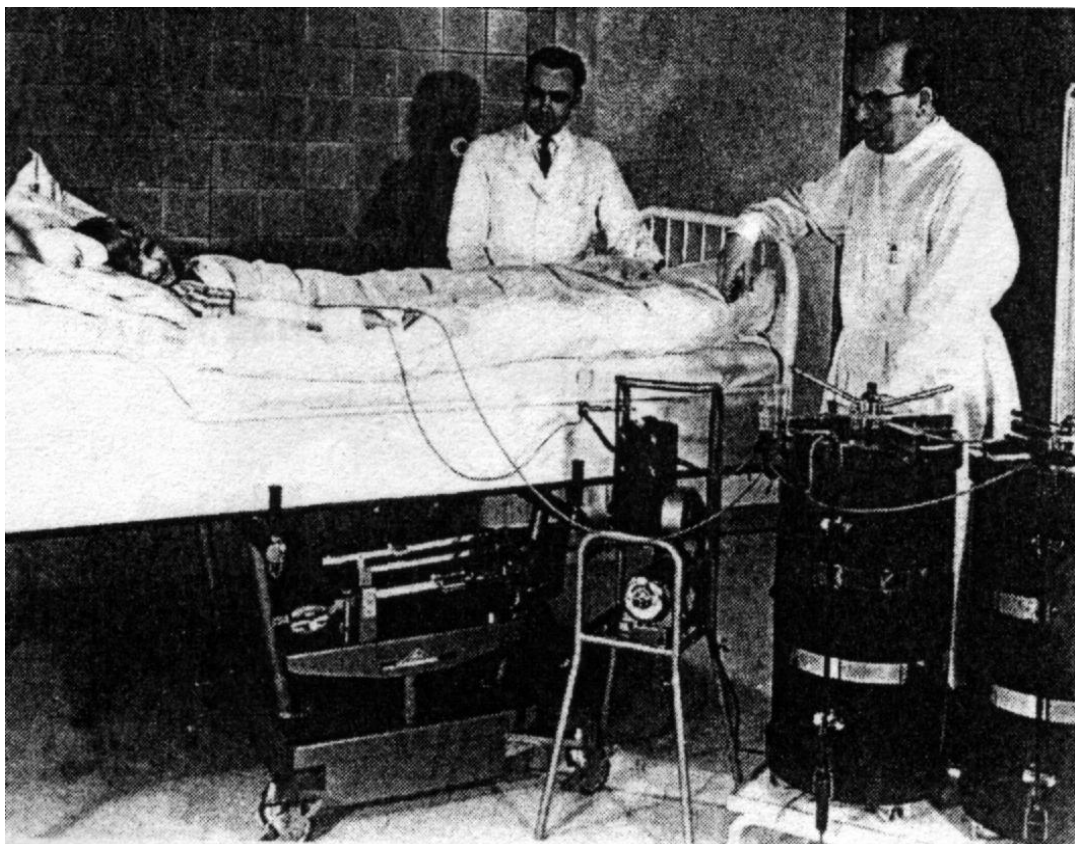


Abbildung 3: C. Moeller (rechts) und H. Köhling während einer Dialyse-Behandlung mit der von ihnen entwickelten künstlichen Niere am 19. Dezember 1952

Zur Gerinnungshemmung wandte Moeller Heparin standardmäßig an: *„Die zweite Voraussetzung für die apparative Blutdialyse ist die Ungerinnbarkeit des Blutes, das je nach dem Umlaufvolumen die Apparatur in einer Stunde ein- bis mehrmals passiert. Die früheren Autoren benutzten Hirudin, bis Thalheimer für die Blutdialyse das Heparin einsetzte, dessen Verwendung heute eine allgemeine ist (5).“*

Moeller war auch schon früh zu der Erkenntnis gelangt, dass eine erfolgreiche Dialysebehandlung an eine gute Nachbehandlung geknüpft ist und besonders auf den Elektrolythaushalt des Patienten zu achten ist: *„Wird mit der Dialyse der Anschluß an die wiedereinsetzende Nierenfunktion gewonnen, so durchläuft die tubulär geschädigte Niere wegen der noch länger andauernden Störung des Rückresorptionsvermögens ein Stadium der Polyurie, in dem es leicht zu Elektrolytenverschiebungen, zu einer Hypokaliämie und einer Hyponaträmie kommt. Die Serumelektrolytwerte sind in dieser Phase also sorgsam zu kontrollieren und es ist eventuell Natrium und Kalium zu verabreichen (5).“*

Die Prinzipien der modernen Dialyse waren nun gelegt und erkannt. In den kommenden Jahren und Jahrzehnten ging es dann vor allem um eine Verfeinerung von Technik und Ausdehnung der klinischen Praxis:

1960 begann der erste Langzeitpatient mit chronischem Nierenversagen eine Hämodialyse-Behandlung. Der Amerikaner Clyde Shields lebte elf Jahre lang mit der Hämodialyse-Behandlung und starb 1971 an einem Herzinfarkt.

Ab 1964 brachten bereits die ersten Hohlfaserdialysatoren bedeutende Fortschritte bei der Behandlungsqualität. Die Idee geht auf den Amerikaner Richard Stewart zurück, der die großen Membranschläuche durch eine Vielzahl kapillargroßer Hohlmembranen ersetzte um durch eine größere Gesamtoberfläche eine verbesserte Dialyseeffizienz zu erreichen.

Die auch heute noch üblichen Hohlfaserdialysatoren - ausgestattet mit leistungsfähigeren und blutverträglicheren Membranmaterialien vornehmlich aus synthetischen Polymeren - basieren immer noch auf diesen Technologien.

Um chronisch Nierenkranke erfolgreich behandeln zu können, war es auch wichtig, einen adäquaten Gefäßzugang zu schaffen. Mit diesem Problem beschäftigten sich vornehmlich die Herren Belding, Scribner, Cimino und Brescia. Scribner entwickelte 1960 einen Gefäßzugang, der mehrfach genutzt werden konnte, den sog. Scribner-

Shunt, während 1966 Brescia und Cimino eine chirurgisch subkutan angelegte Anastomose zwischen Arterie und Vene, eine sog. AV-Fistel, die bis heute angewandt wird, erfanden.

Neben diesen Gefäßzugängen für die chronische Nierenersatztherapie hat sich für die akute Nierenersatztherapie der Dialysekatheter etabliert. Maßgeblich für diese Entwicklung war hier Dr. Stanley Shaldon.

1.2 Die Entwicklung des GENIUS®-Therapiesystems

Bernd Tersteegen (1939-1995) entwickelte ein sog. „Single-pass-Batchsystem“ für die akute und chronische Hämodialyse. Das Konzept wird heute unter dem GENIUS®-Therapiesystem vermarktet und machte Tersteegen so zum „Vater der Genius Dialyse“ (6-9).



Abbildung 4: Das GENIUS®90-Therapiesystem

Das technische Prinzip des GENIUS®-Therapiesystems geht auf die ersten verfügbaren Dialysesysteme zurück, den sog. Tank- oder Batchsystemen. Bei dem in der Handhabung sehr einfachen System wurde vor der Dialyse die Dialysierflüssigkeit durch Mischen von warmen Permeat und Elektrolyten in einem großen Tank zubereitet. Die Temperierung der Dialysierflüssigkeit erfolgte durch ein bereits in den Tank integriertes Hezelement. Eine

Dialysatpumpe bewegte die Dialysierflüssigkeit aus dem Tank durch den Dialysator und führte sie danach wieder in den Tank zurück, wodurch frische und verbrauchte Dialysierflüssigkeit ständig gemischt wurden und mit zunehmender Dialysedauer die

Konzentration von urämischen Toxinen im Tank anstieg und damit der Diffusionsgradient zwischen Blut und Dialysierflüssigkeit sank.

Aufgrund der geringen Effizienz und dem raschen Keimwachstum wurden diese Systeme durch Single-pass-Batchsysteme abgelöst. Bei diesen wird die ständig neu zubereitete Dialysierflüssigkeit nach dem Passieren des Dialysators verworfen.

So war es Bernd Tersteegen (1939-1995), der die Vorteile beider Systeme zum Single-pass-Batchsystem verknüpfte. Es basiert auf den von Claude Bernhard (10) und Horner W. Smith (11) postulierten Prinzipien und wurde zuerst „Milieu Interieur Regulator“ bezeichnet. Das Single-pass-Batchsystem ermöglicht die physikalische Trennung von verbrauchter und frischer Dialysierflüssigkeit im Glasbehälter und verhindert somit die bei Rezirkulationssystemen sonst üblichen Verluste in der Behandlungseffektivität.

Das GENIUS®-Therapiesystem ist eine Weiterentwicklung des von Tersteegen eingeführten Single-pass-Batchsystems. Der prinzipielle Aufbau des GENIUS®-Therapiesystems ist in Abbildung 4 dargestellt.

1.3 Dialysemodalitäten

Im Volksmund wird die Nierenersatztherapie als „Dialyse“ bezeichnet. Der Begriff „Dialyse“ stammt ursprünglich aus dem Griechischen und bedeutet „Auflösung“. In der Medizin bedeutet Dialyse den Ersatz der exkretorischen Nierenfunktion bei akuter oder chronischer Nierenfunktionsstörung. Sie dient der Eliminierung von harnpflichtigen Substanzen, Wasser und anderen Stoffwechselendprodukten aus dem Organismus sowie dem Ausgleich einer metabolischen Entgleisung des Säure-Base-Haushalts.

Grundsätzlich kann man drei unterschiedliche Prinzipien der Nierenersatztherapie unterscheiden: **Hämodialyse**, **Hämofiltration** und **Hämodiafiltration**. Alle drei Verfahren basieren auf den physikalischen Prinzipien der Osmose, Diffusion und Konvektion.

Hämodialyse

Der Stoffaustausch findet durch Diffusion über semipermeable Dialysatormembranen statt, die das Blut des Patienten vom Dialysat trennt.

Die treibende Kraft ist der Konzentrationsgradient zwischen den beiden Flüssigkeiten. Um das Konzentrationsgefälle möglichst groß zu halten, werden Blut und Dialysat im Gegenstrom geführt und das Dialysat nach einem Durchfluss verworfen (Single-pass-System). Im Gegensatz dazu wurden früher offene Tanksysteme eingesetzt, bei denen das bereits benutzte Dialysat wieder in den Dialysetank zurückgeführt wurde (Batch-Systeme). Nachteilig waren dabei die Gefahr der mikrobiologischen Kontamination und die nachlassende Effektivität durch Eindringen der Urämie-Toxine (absinkender Diffusionsgradient).

Im Blut zirkulierende, gelöste Stoffe diffundieren passiv ohne Beteiligung des Lösungsmittels von der Flüssigkeit mit hoher Konzentration zu der mit niedriger Konzentration. Allerdings können nur Stoffe den Dialysator passieren, deren Molekulargewicht kleiner als die Selektionsgrenze der Membran ist. Auf diese Weise werden urämische Toxine aus dem Blut entfernt und ein Elektrolyt- und Säure-Basen-Ausgleich zwischen Blut und Dialysat erreicht.

Neben der gewünschten Elimination urämischer Toxine kommt es jedoch auch zu einem Verlust wichtiger Moleküle, wie z.B. Bikarbonat, Spurenelemente, Aminosäure und Glukose. Diese müssen in balanzierter Form substituiert werden.

Zu den Hämodialyse-Behandlungsverfahren auf den Intensivstationen gehören die kontinuierliche venovenöse Behandlung (CVVH, CVVHD, CVVHDF), die intermittierende Hämodialyse (iHD) oder die „slow extended daily dialysis“ (SLEDD), die eine Sonderform der intermittierenden Hämodialyse darstellt und durch lange Dialyselaufzeiten (8-14 h) bei im Vergleich zur iHD geringerem Blut- und Dialysatfluss charakterisiert ist.

Hämofiltration

Die im Blut zirkulierenden, gelösten Stoffe werden ausschließlich durch Konvektion aus dem Blut eliminiert. Der physikalische Vorgang der Konvektion bedeutet hier, dass Moleküle beim Durchtritt durch den Dialysator quasi mitgerissen werden. Der Dialysator dient als Filter und selektiert die Stoffe je nach Membrangröße. Der erforderliche Druckgradient kann durch Überdruck auf der Blutseite oder Unterdruck auf der Filtratseite des Dialysators erzeugt werden.

Das abgepresste Filtrat wird durch eine sterile Elektrolytlösung ersetzt. Diese Substitution kann vor (Prädilution) oder hinter dem Hämofilter (Postdilution) erfolgen.

Hämodiafiltration

Der Massentransport gelöster Stoffe durch die Membran beinhaltet eine diffusive und eine konvektive Komponente.

Die diffusive Komponente ist vor allem für die Eliminierung der Kleinmoleküle von Bedeutung, für deren Entfernung durch reine Konvektion sehr hohe Filtratflüsse notwendig wären. Maßgebend für den diffusiven Stofftransport ist das Produkt aus Membranpermeabilität und -oberfläche.

Die konvektive Komponente spielt beim Transport der größeren Moleküle die entscheidende Rolle, bei denen die Membranpermeabilität mit zunehmendem Molekulargewicht rasch abnimmt. Die Effektivität des konvektiven Stofftransportes wird sowohl durch die Filtrationsrate als auch durch den Siebkoeffizienten bestimmt.

1.4 Ziel und Fragestellung der Studie

Bei der Behandlung des akuten Nierenversagens werden sowohl intermittierende als auch kontinuierliche Dialyseverfahren angewendet, wobei beide Verfahren Vor- und Nachteile aufweisen.

Um die Vorteile der intermittierenden und kontinuierlichen Verfahren zu vereinigen, wurde die SLEDD als sog. hybrides Dialyseverfahren konzipiert. SLEDD steht dabei für **s**low **l**ow-**e**fficient **d**aily **d**ialysis und ist charakterisiert durch längere Behandlungsdauer bei gleichzeitig niedrigerer Ultrafiltration pro Zeiteinheit. Zum einen werden so die Probleme einer (zu) raschen Ultrafiltration bei den intermittierenden Verfahren vermieden, zum anderen wird gegenüber den kontinuierlichen Verfahren z.B. die Antikoagulation weniger lange benötigt.

In der vorliegenden Arbeit soll das GENIUS®-Therapiesystem als Paradigma eines SLEDD-Dialyseverfahrens auf der Intensivstation näher untersucht und als Alternative zur klassischen CVVH diskutiert werden.

Die bisherige klinische Datenlage zu SLEDD auf der Intensivstation ist noch nicht ausreichend untersucht, aber dennoch vielversprechend. Einige Studien berichten über gute hämodynamische Stabilität während der Behandlung bei gleichzeitig guter Kontrolle der Urämie.

Ziel dieser Arbeit ist, die klinische Dialyse-Effizienz der SLEDD-Dialyse exemplarisch am GENIUS®-Therapiesystem zu evaluieren.

2 Patienten und Methodik

2.1 Patienten und Studiendesign

Es wurden im Zeitraum von November 2006 bis Mai 2007 insgesamt 202 Dialysebehandlungen bei 26 Patienten (15 Männer und 11 Frauen) auf den internistischen Intensivstationen der Universitätsklinik Regensburg durchgeführt.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine klinische prospektiv-konsequente Beobachtungs-Studie. Von jeder einzelnen Dialysebehandlung wurde ein standardisiertes Studienprotokoll erstellt, deren sorgfältige Dokumentation den Stationsärzten und dem Pflegepersonal auf der Intensivstation oblag. Die Dialyse-Indikation, die Entscheidung über den Einsatz des Genius Dialysesystems sowie die individuelle Behandlungsdauer wurden unter Beachtung der jeweiligen klinischen Situation des Patienten ebenfalls von den behandelnden Ärzten eigenständig getroffen. Sämtliche Daten zur Erhebung dieses Dialysestudienprotokolls rekurrieren auf dem „Intensiv-Standard-Monitoring“ und dem „normalen“ Stationsablauf, das heißt es wurden für diese Studie keine zusätzlichen oder speziellen Daten erhoben.

Nachfolgend seien hier die Ein- und Ausschlusskriterien zur Studie aufgeführt:

EINSCHLUSSKRITERIEN

1. Intensivpflichtige und/oder beatmete Patienten
2. Entwicklung eines akuten Nierenversagens (oligo-anurisch)
3. vorbestehende chronische Niereninsuffizienz oder anderweitige klinische Dialyseindikation (z.B. Hyperkaliämie, Hyperhydratation)
4. Hämodynamisches Monitoring inklusive invasiver Blutdruckmessung

AUSSCHLUSSKRITERIEN

1. Patienten mit schwerwiegenden Gerinnungs- und/oder Blutungsproblemen
2. Unvollständiges (hämodynamisches) Monitoring
3. Unzureichende Dokumentation der relevanten Daten

2.2 Methodik

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte die Dokumentation der speziellen Charakteristika wie Alter und Geschlecht. Alle Patienten wurden auf den beiden internistischen Intensivstationen der Universitätsklinik Regensburg behandelt (Stationen 92 und 93). Nachdem die Entscheidung zur Nierenersatztherapie mit dem GENIUS® - Therapiesystem getroffen war, wurden die Patienten mit einem doppelumigen Akutdialysekatheter in der V. jugularis interna oder der V. femoralis versorgt und mit der Therapie begonnen. Alle relevanten medizinischen Daten sowie die Laborparameter Kreatinin, Harnstoff, Natrium und Kalium und eine arterielle BGA wurden gemäß Protokoll vor und nach der Dialysebehandlung möglichst zeitnah entnommen. Ferner wurde während der gesamten Behandlung der Blutdruck überwacht und die Körpertemperatur vor und nach Dialyse dokumentiert. Außerdem wurde die Katheterqualität und Alarminzidenz vom Intensivpersonal beurteilt und dokumentiert. Die Messung und Dokumentation der hämodynamischen Parameter, des Katecholamin- und Heparinverbrauchs sowie die Blutentnahme und Bestimmung der Laborparameter erfolgte standardisiert:

	Vor der Dialyse	Während der Dialyse	Nach der Dialyse
Serum- Blutentnahme	X		X
Klinische Chemie (Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff)			
Arterielle Blutgasanalyse (pH, SBC, pCO₂)	X		X
Invasive, arterielle Blutdruckmessung	Kontinuierlich	Kontinuierlich	Kontinuierlich
Körpertemperaturmessung	Kontinuierlich	Kontinuierlich	Kontinuierlich
Sonstige klinische Angaben und Beurteilung des Genius®- Therapiesystems	Kontinuierlich	Kontinuierlich	Kontinuierlich

Abbildung 5: Übersichtsschema der Dokumentation wichtiger Parameter zur Evaluation des GENIUS®-Therapiesystems

2.2.1 Technische Besonderheiten des GENIUS®-Therapiesystems

Die historische Entwicklung wurde bereits in Kapitel 1.2 erläutert. Gerade die technischen Besonderheiten machen das GENIUS®-Therapiesystem für den Einsatz auf der Intensivstation interessant:

Es ist sowohl Netz- als auch Akkubetrieb mit einer Laufzeit von bis zu 8 Stunden problemlos möglich. Das mobile Gerät kann unabhängig von weiteren Installationen am Behandlungsplatz eingesetzt werden. Die gesamte Dialysierflüssigkeit befindet sich in einem luftfreien Tank von 90 Liter Fassungsvermögen. Die thermische Isolierung des transparenten Behälters verhindert eine Abkühlung der vorgewärmten Dialysierflüssigkeit und macht ein Heizelement entbehrlich. Im Verlauf der zentralen Achse des Behälters befindet sich ein Verteilerrohr aus Quarzglas mit einem UV-Strahler, der einen Betrieb mit hochreiner Dialysierflüssigkeit ermöglicht und zudem mikrobielles Wachstum verhindert.

Im Dialyse-Betrieb wird die frische Dialysierflüssigkeit über das Verteilerrohr mittels einer Schlauchrollenpumpe entnommen und nach der Zirkulation in den unteren Teil des Behälters abgeleitet. Aufgrund von physikalischen Dichte- und Temperaturunterschieden (ca. 1°C) kommt es zu einer scharfen Trennung von frischer und gebrauchter Dialysierflüssigkeit. Genau diese Eigenschaft einer physikalischen Trennschicht ermöglicht den praktischen Betrieb des GENIUS® - Therapiesystems als Single-pass-Batchsystem, so dass auch tatsächlich 90 Liter zur Verfügung stehen.

Die bereits erwähnte doppelseitige Schlauchrollenpumpe befördert das Blut durch den Dialysator und gleichzeitig im Gegenstrom. Blut- und Dialysatfluss stehen somit in einem festen Verhältnis.

Das GENIUS®-Therapiesystem kann zudem auf eine ansonsten übliche invasive Messung des venösen Rücklaufdrucks verzichten, da das gesamte System flüssigkeitsgefüllt ist und sich so jede Druckänderung auf der Blutseite auf den Dialysat-seitigen nicht-invasiv gemessenen Systemdruck überträgt und dort detektiert werden kann.

Um einer sicheren Dialyse gerecht zu werden, ist ferner eine strikte Ultrafiltrationskontrolle unerlässlich. Die volumetrische Ultrafiltrationsbilanzierung ist dabei unabhängig von Dialysator-Eigenschaften wie dem

Ultrafiltrationskoeffizienten oder dem Transmembrandruck. Dabei kann die Ultrafiltration je nach ärztlicher Indikation zwischen 10 und 1000 ml/h betragen.

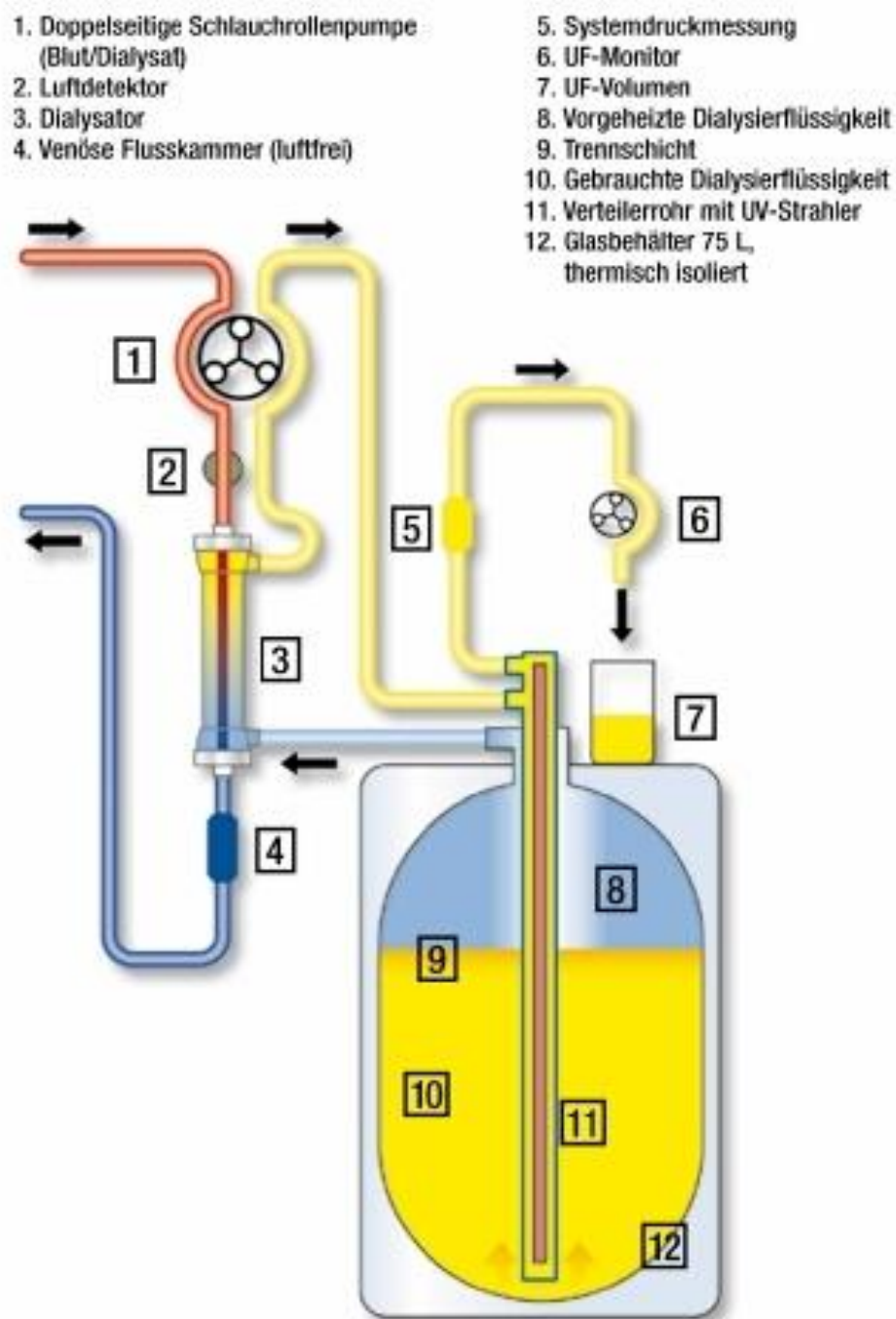


Abbildung 6: Schema des extrakorporalen Kreislaufes beim GENIUS®-Therapiesystem

Bei jedem Dialyseverfahren ist die mikrobiologische Sicherheit und Hygiene eines Systems essentiell, da seit den Anfängen der Dialyse Kontaminationen mit Bakterien und Endotoxinen ein ernst zu nehmendes, bisweilen auch letal verlaufendes Problem darstellen. Man nimmt an, dass bakterielle Verunreinigungen für einige Langzeitfolgen der Dialyse verantwortlich sind. So erachten Shaldon et al. in ihrer formulierten Hypothese eine ultrareine Dialysierflüssigkeit für mindestens so wichtig wie die Biokompatibilität einer Dialysemembran (12).

Diese Hypothese besagt, dass der Kontakt mit „unsterilem“ Dialysat zu einem immer wiederkehrenden Entzündungsreiz mit Langzeitfolgen führt, vermittelt über exogene Pyrogene und Interleukine. Beim GENIUS®-Therapiesystem gewährleisten die Verwendung von ultrareinem Wasser und Trockenkonzentraten, eine automatisierte UV-Bestrahlung während der Füll- und Entleerungsphase sowie spezielle Konnektoren und Oberflächen in einem komplett geschlossenen System einen hohen hygienischen Standard.

Das gesamte geschlossene System ist flüssigkeitsgefüllt und damit luftfrei und verzichtet auf die konventionellen luftführenden Tropfkammern. Daraus erklärt sich die Anordnung des Luftdetektors zwischen Blutpumpe und Dialysator. Diese Anordnung schützt nicht nur den Patienten vor einer potentiellen Luftinfusion, sondern vermeidet auch einen möglichen Effektivitätsverlust des Filters infolge eingedrungener Luft. Außerdem erweist sich das luftleere System als deutlich weniger thrombogen und gerinnungsaktivierend (13; 14).

Diese Eigenschaften prädisponieren das GENIUS®-Therapiesystem unter anderem zu einem Einsatz bei Patienten mit akutem Nierenversagen auf Intensivstationen (13; 15).

Zudem bietet das GENIUS®-Therapiesystem einen weiteren Vorteil gegenüber herkömmlichen Dialyseverfahren: die Zusammensetzung der Dialysierflüssigkeit kann vollständig an die Bedürfnisse und klinische Situation des Patienten angepasst und individuell neu hergestellt werden. Eine derartig ausgeprägte individuelle Rezeptur der Dialysierflüssigkeit ist mit den üblichen Standardpräparaten nicht zu erreichen, zumal dem „Batch“ (Tank) viele weitere wasserlösliche Substanzen beigefügt werden können.

Als Puffersubstanz in der Dialysierflüssigkeit wird ausschließlich Bikarbonat verwendet. Ronco räumt der Dialysierflüssigkeit eine wichtige Bedeutung ein: *„Die Zusammensetzung der Dialysierflüssigkeit stellt heute einen der kritischsten Aspekte in der individualisierten Behandlung von terminalem Nierenversagen dar. Dialysierflüssigkeit muss als Medikament angesehen und deshalb verschrieben werden, ihre Quantität und Qualität muss angemessen sein und den klinischen Bedarf der Patienten erfüllen (16-18).“*

Für die Herstellung der Dialyseflüssigkeit wird eine Umkehrosmoseanlage benötigt. Das aufbereitete Leitungswasser (Permeat) wird in einem großen Tank, dem „Aquator“ zwischengespeichert, das Zubereiten der Dialysierflüssigkeit aus Permeat und Konzentrat sowie das Befüllen des Dialysegerätes erfolgt automatisiert im „Präparator“. Die Dialysierflüssigkeit wird am Ende des Füllvorgangs auf Temperatur und Leitfähigkeit geprüft und die Daten auf einem Protokollausdruck festgehalten. Nach Abschluss dieses Füllvorganges ist das GENIUS®-Therapiesystem nun betriebsbereit und kann am Dialyseort eingesetzt werden.

Nach der Dialysebehandlung wird das Gerät am Präparator entleert und desinfiziert. Dazu wird die im Tank befindliche Flüssigkeit mit steril filtrierter und mit Peressigsäure angereicherter Luft in den Abfluss gepresst. Nun wird das System in drei Spül- und Auswaschphasen gereinigt, wobei insgesamt nur drei bis fünf Liter Reinstwasser wegen der besonderen Konstruktion des Glasbehälters benötigt werden. Denn diese Geometrie bedingt eine Verteilung der Spülflüssigkeit vornehmlich über die Wandflächen. Der oben bereits beschriebene UV-Strahler ist während dieser ganzen Prozedur zusätzlich angeschaltet und unterstützt die Wirkung der peressigsäurehaltigen Luft. Am Ende dieser Reinigungszyklen ist der Flüssigkeitsbehälter frei von Flüssigkeit und nur mit Peressigsäure benetzt bzw. mit peressigsäurehaltiger Luft gefüllt.

Nun kann das Gerät entweder neu benutzt oder abgestellt werden. Die räumliche Trennung von Aufbereitung und Behandlungsort sowie das Fehlen eines Hydraulikteils reduzieren den Geräuschpegel am Behandlungsplatz. (vgl. Schema Abbildung 6)

2.2.2 Datenerhebung

2.2.2.1 Laborparameter

Um die Dialyseeffektivität laborchemisch beurteilen zu können, wurden die Parameter **Kreatinin** und **Harnstoff** sowie die Elektrolyte **Natrium** und **Kalium** vor und nach jeder Dialysebehandlung möglichst zeitnah venös mit einer Serum-Monovette (7,5 ml SARSTEDT Monovette®) entnommen und im Institut für Klinische Chemie des Uniklinikums Regensburg analysiert.

Kreatinin. Kreatinin ist die Ausscheidungsform von Kreatin, welches sich im Muskel befindet. Da die Substanz fast vollständig filtriert wird, ist sie ein zuverlässiger Marker, der die Abschätzung der Nierenfunktion mittels Kreatinin-Clearance bzw. GFR erlaubt. Der Kreatinin-Referenzbereich wird von 0,5 – 1,2 mg/dl angegeben.

Harnstoff. Harnstoff ist ein Abbauprodukt des Eiweißstoffwechsels und wird zu 90 % über die Nieren ausgeschieden. Die Harnstoffkonzentration ist stark abhängig von Diurese, Eiweißzufuhr und Katabolismus.

Für diese Studie wurde der Serum-Wert vor und nach jeder Dialyse bestimmt und die Urea Reduction Rate (URR) daraus berechnet. Die URR berechnet sich nach der Formel: $\text{Harnstoff vor der Dialyse} - \text{Harnstoff nach der Dialyse} / \text{Harnstoff vor der Dialyse} \times 100 \%$.

Der Harnstoff-Referenzbereich wird in der vorliegenden Studie von 10 – 50 mg/dl angegeben.

Natrium. Natrium ist das führende Kation des Extrazellulärtraumes und für die Aufrechterhaltung des Membranpotentials verantwortlich. In Bezug auf die Nierenfunktion ist Natrium besonders in seiner Eigenschaft als osmoregulative Substanz im Flüssigkeitshaushalt des Körpers wichtig. Denn Natrium bindet Wasser im Extrazellulärraum, was unter anderem eine Erhöhung des Blutdrucks bewirkt. Der Natrium-Referenzbereich wird von 135 – 150 mmol/l angegeben.

Kalium. Kalium ist das führende Kation im Intrazellulärraum und wie das Natrium sehr wichtig für das Membranpotential. Da es über die Nieren ausgeschieden wird,

ist es bei Niereninsuffizienz zumeist erhöht und eine Hyperkaliämie kann über eine Veränderung des Herzmuskelmembranpotentials zu gefährlichen Herzrhythmusstörungen führen. So ist eine medikamentös nicht beherrschbare Hyperkaliämie eine absolute Dialyseindikation. Der Kalium-Referenzbereich beträgt 3,5 – 5,5 mmol/l.

2.2.2.2 Arterielle Blutgasanalyse

Die Blutgasanalyse dient zur Beurteilung des Säure-Basen-Haushalts und der Partialdrücke von O_2 und CO_2 . Es erfolgte eine arterielle Blutgasanalyse. Über einen in der A. radialis oder A. femoralis eingebrachten Katheter wurde hierzu Blut entnommen zur Bestimmung von ***pCO₂***, ***pH-Wert*** und ***Standardbikarbonat (SBC)***.

Die Blutgasanalyse erfolgte mit einem Radiometer Copenhagen ABL 700/715 bzw. 800/Flex 825.

pCO₂. Der Partialdruck des Kohlendioxids sollte zwischen 35 und 46 mmHg bei Männern und 32 bis 43 mmHg bei Frauen betragen. Erniedrigungen des pCO_2 können auf eine Hyperventilation, Erhöhungen des pCO_2 dagegen auf eine Hypoventilation hinweisen.

pH-Wert. Der pH-Wert ist definiert als der negative dekadische Logarithmus der Konzentration von Protonen (H^+) bzw. Hydronium-Ionen (H_3O^+) in wässriger Lösung. Er ist ein Maß für den Säuregehalt einer Lösung und erlaubt die Unterscheidung zwischen Säuren und Basen. Der pH-Wert des menschlichen Blutes wird vor allem durch in ihm gelöstes Bicarbonat (HCO_3^-) sowie durch die Plasmaproteine und Stoffwechselabbauprodukte bestimmt. Er liegt normalerweise zwischen 7,36 und 7,44. Ist er saurer (< 7,36), spricht man von einer Azidose, ist er basischer (> 7,44), von einer Alkalose.

Standardbikarbonat (SBC). Das SBC ist definiert als in vitro Bikarbonationenkonzentration des vollständig oxygenierten Plasmas bei 37 Grad Celsius und einem pCO_2 von 40 mmHg. Es ist ausschließlich bei nicht-

respiratorischen Störungen des Säure-Base-Haushalts also z.B. auch bei Niereninsuffizienz verändert. Der SBC-Referenzbereich wird von 23 – 27 mmol/l angegeben.

2.2.2.3 Häodynamisches Monitoring

Zur Überprüfung der häodynamischen Stabilität während den SLEDD-Behandlungen wurden die invasiv gemessenen arteriellen Blutdruckwerte sowie die Körpertemperatur mittels Leisten-Sonde vor und nach der Dialyse dokumentiert. Die Messungen erfolgten mit einem Monitoring-System der Firma Siemens, Typ SC 9000 bzw. SC 9000 XL.

Zudem wurde der Katecholamin-Verbrauch vor und nach Dialyse registriert und ausgewertet.

Arterieller Blutdruck. Der arterielle Blutdruck wurde über einen in die A. radialis bzw. A. femoralis platzierten Katheter direkt und kontinuierlich gemessen.

Körpertemperatur. Die Körperkerntemperatur wurde zu Beginn und zum Ende der Dialysebehandlung über eine Sonde des Monitoring-Systems gemessen, welche in der Leiste platziert wurde.

Katecholamine. Je nach klinischer Indikation wurden die Kreislaufhormone Adrenalin und Noradrenalin als Sympathomimetika bei den Intensivpatienten über einen Perfusor kontinuierlich appliziert. Es wurde die kontinuierliche Perfusion in mg/h vor und nach der Dialysebehandlung erfasst.

2.2.2.4 Antikoagulation

Zur Vermeidung einer Koagulation im extrakorporalen Kreislauf wurde Heparin eingesetzt, wobei zu Behandlungsbeginn ein individuell für den Patienten festgelegter Bolus verabreicht wurde, gefolgt von einer kontinuierlichen Rate.

Bei Heparin-Unverträglichkeit wurden alternative Substanzen, wie zum Beispiel direkte Thrombininhibitoren eingesetzt. Bei blutungsgefährdeten Patienten wurde zum Teil vollständig auf eine Antikoagulation verzichtet.

Heparin. Heparin wird therapeutisch zur Blutgerinnungshemmung eingesetzt. Chemisch gesehen ist Heparin ein Polysaccharid, das aus diversen Aminosackern besteht und eine molare Masse zwischen 4000 und 40000 g/mol aufweist. Heparin wird nicht aus dem Magen-/Darmtrakt resorbiert und muss deswegen parenteral verabreicht werden. Die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins beruht auf einer direkten Induktion des Antithrombin-III (AT-III), was eine Inaktivierung bereits aktivierter Gerinnungsfaktoren um das 1000fache beschleunigt.

Seine Dosis wird nicht in Gramm angegeben, sondern in Internationalen Einheiten (IE). 1.000 IE vermögen 1 Liter Schafs- oder Rinderblut bei 37 °C eine Stunde lang ungerinnbar zu machen.

2.2.2.5 Dokumentation sonstiger Dialyseparameter

Im Dialyseprotokoll wurde auch der Blutfluss in Milliliter pro Minute (ml/min) vermerkt. Ferner wurde vorher die angestrebte Behandlungsdauer in Stunden (h) und der gewünschte Flüssigkeitsentzug in Milliliter (ml) je nach klinischer Situation definiert, nach der jeweiligen Dialysebehandlung die tatsächlich erreichte Behandlungsdauer und das tatsächliche Ultrafiltratvolumen in Milliliter (ml) dokumentiert.

Außerdem hatte das behandelnde Intensivpersonal die Möglichkeit, falls die angestrebten Parameter Behandlungsdauer bzw. Ultrafiltrat nicht erreicht wurden, die etwaigen Gründe separat auf dem Erfassungsbogen zu dokumentieren.

2.2.2.6 Handhabung des Genius®-Therapiesystems

Zum einen konnten etwaige **Probleme beim Aufbau** des Dialysesystems, zum anderen **Probleme, die während der Behandlung** auftraten, am Bogen vermerkt werden. Außerdem wurde die **Alarminzidenz** erfasst, wobei in Druck-, Luft-, Blutleck-, Leckagealarm und in Alarmer der Heparinpumpe unterteilt wurde.

Aus ökonomischen Gesichtspunkten wurde auch vermerkt, ob beim Aufbau **Verbrauchsmaterial verworfen** werden musste und warum. Ebenso konnte die **Katheterqualität** vom Intensivpersonal in gut, mäßig und schlecht unterteilt werden.

Im Erfassungsbogen wurde vom Personal der Intensivstation die Handhabung des GENIUS®-Therapiesystems beurteilt:

2.2.2.7 Erfassungsbogen des GENIUS®-Therapiesystems

Erfassungsbogen Genius-Dialyse-System	
Behandlung am: ____ . ____ . 2006	Gerätenummer: _____
Behandlungsort: <input type="checkbox"/> S. 93 <input type="checkbox"/> S. 92 <input type="checkbox"/> Dialyse <input type="checkbox"/> _____	
Patienten-Name: _____	
Patienten-ID: _____	
Gewicht des Patienten: ≈ _____ kg <input type="checkbox"/> gemessen <input type="checkbox"/> geschätzt	
Dialyse-Indikation: _____	
Angestrebte Behandlungsdauer: ____ h angestrebter Flüssigkeitsentzug: _____ ml	
<u>Labor vor Behandlung:</u>	
Krea. _____ mg/dl, Hst _____ mg/dl, K ⁺ _____ mmol/l, Na ⁺ _____ mmol/l pH _____, SBC _____ mmol/l, pCO ₂ _____ mmHg	
Uhrzeit: _____	
<u>Gerät aufgebaut durch:</u> <input type="checkbox"/> Dialyse-Pflege <input type="checkbox"/> Intensiv-Pflege <input type="checkbox"/> _____	
Probleme beim Aufbau? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, nämlich _____	
Verbrauchsmaterial verworfen? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, und zwar _____ Grund: _____	
<u>Behandlung:</u>	
Antikoagulation: Substanz: _____ Bolus _____ IE, kontinuierlich _____ IE/h Probleme während der Behandlung? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, und zwar _____ Grund: _____	
<u>Strichliste für Anzahl der Alarme:</u>	
Druckalarm:	Leckagealarm:
Luftalarm:	Heparinpumpe:
Blutleckalarm:	
Blutfluss: _____ ml/min Katheterqualität: <input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> schlecht	
Tatsächliche Behandlungsdauer: _____ h tatsächlicher Flüssigkeitsentzug: _____ ml Falls angestrebte Werte nicht erreicht, Grund: _____	
<u>Labor nach Behandlung:</u>	
Krea. _____ mg/dl, Hst _____ mg/dl, K ⁺ _____ mmol/l, Na ⁺ _____ mmol/l pH _____, SBC _____ mmol/l, pCO ₂ _____ mmHg	
Uhrzeit: _____	
RR vor Dialyse: ____/____ mmHg RR nach Dialyse: ____/____ mmHg	
Katecholamine <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, und zwar (Präparat): _____ vor Dialyse: _____ mg/h nach Dialyse: _____ mg/dl	
Körpertemperatur vor Dialyse: _____ °C nach Dialyse: _____ °C	
Bitte ausgefüllte Bögen an PD Dr. M. Kammerl, Funk 1611 bzw. in die Ablage „GENIUS“ am Stationsstützpunkt	

2.3 Statistik

Für jedes Ergebnis wurden das arithmetische Mittel (MW), die Standardabweichung (SD) und der Standardfehler (SEM) berechnet, in den mit Microsoft Excel® 2003 bzw. 2007 erstellten Diagrammen wurde der Standardfehler (SEM) als Fehlerindikator herangezogen.

Für die Ermittlung von signifikanten Unterschieden wurde der gepaarte zweiseitige Student's t-Test verwendet, da alle in der Studie erhobenen Daten einer Normalverteilung entsprachen. Dabei wurde ein p-Wert von $\leq 0,05$ als statistisch signifikant erachtet.

Sämtliche Analysen und Graphiken wurden mit dem Computerprogramm Microsoft Excel® 2003 bzw. 2007 erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Es wurden im Zeitraum von November 2006 bis Mai 2007 insgesamt 202 Dialysebehandlungen bei 26 Patienten (15 Männern und 11 Frauen) auf den internistischen Intensivstationen der Universitätsklinik Regensburg durchgeführt. Das durchschnittliche Patientenalter lag zum Behandlungszeitpunkt bei 61 Jahren.

3.2 Allgemeine Dialyseparameter

Die Indikationen der Dialysebehandlungen waren zu 73 % ein akutes Nierenversagen (ANV), zu 15 % eine chronische Niereninsuffizienz (CNI) bei Patienten, die intensivmedizinischer Betreuung bedurften, sowie zu jeweils 6 % der Fälle eine Hyperkaliämie und Störungen im Flüssigkeitshaushalt (z.B. Hyperhydratation bei Pumpversagen im Sinne einer kardialen Dekompensation).

Die durchschnittliche Behandlungsdauer aller dokumentierten Behandlungen ($n = 202$) lag bei $14,61 \pm 0,44$ h (MW \pm SEM) bei einem mittleren Blutfluss von $194,1 \pm 3,13$ ml/min (MW \pm SEM). Das Ultrafiltratvolumen lag dabei bei 2331 ± 91 ml (MW \pm SEM).

Um einige für die nephrologische Dialysepraxis sinnvolle Feinheiten näher zu beleuchten, war es sinnvoll, zwei Subgruppen A und B aus dem Behandlungskollektiv separat zu analysieren:

Subgruppe A erfasst insgesamt 39 Dialysebehandlungen ($n=39$) von Patienten, die entweder zum ersten Mal mit dem GENIUS®-Therapiesystem behandelt worden sind oder deren letzte Dialyse mindestens 24 Stunden zurücklag - im Sinne einer intermittierenden Hämodialyse. Subgruppe A beinhaltet damit nicht diejenigen Patienten, die bei bereits laufender kontinuierlicher Nierenersatztherapie auf eine Behandlung mit dem GENIUS®-Therapiesystem umgestellt wurden (Kapitel 3.6).

Subgruppe B besteht aus 97 Behandlungen ($n=97$), die durch eine maximale Behandlungszeit von 12 h definiert wird. Durch Begrenzung der maximalen Behandlungszeit sollte die Effektivität der im Vergleich zur kontinuierlichen Nierenersatztherapie verkürzten Behandlungszeit untersucht werden. Die Ergebnisse der Subgruppe B sind in Kapitel 3.7 erläutert.

3.3 Dialyse Effizienz des GENIUS®-Therapiesystems

Beim Serum-Kreatinin zeigte sich ein Ausgangswert von $1,65 \pm 0,12$ (MW \pm SEM) mg/dl und ein durchschnittlich postdialytischer Wert von $1,00 \pm 0,06$ mg/dl (MW \pm SEM).

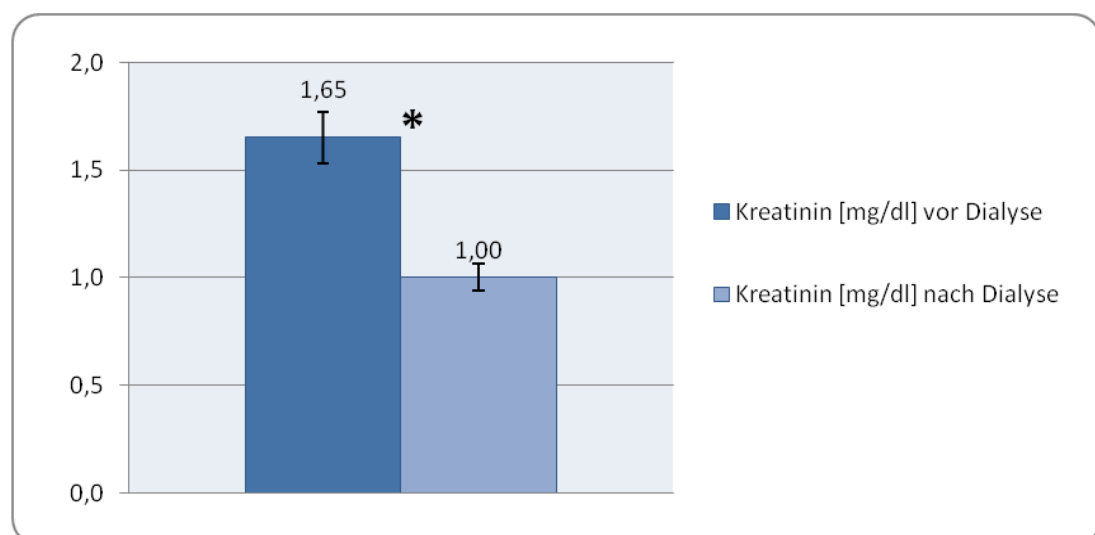


Abbildung 7: Serum-Kreatinin (mg/dl) vor und nach Dialyse (MW \pm SEM, $p \leq 0,05$)

Der Serum-Harnstoff lag vor Dialyse bei $103,3 \pm 5,72$ mg/dl (MW \pm SEM) und nach Dialysebehandlung bei $62,6 \pm 2,72$ mg/dl (MW \pm SEM), bei einer URR von 26 ± 2 % (MW \pm SEM, $p \leq 0,05$).

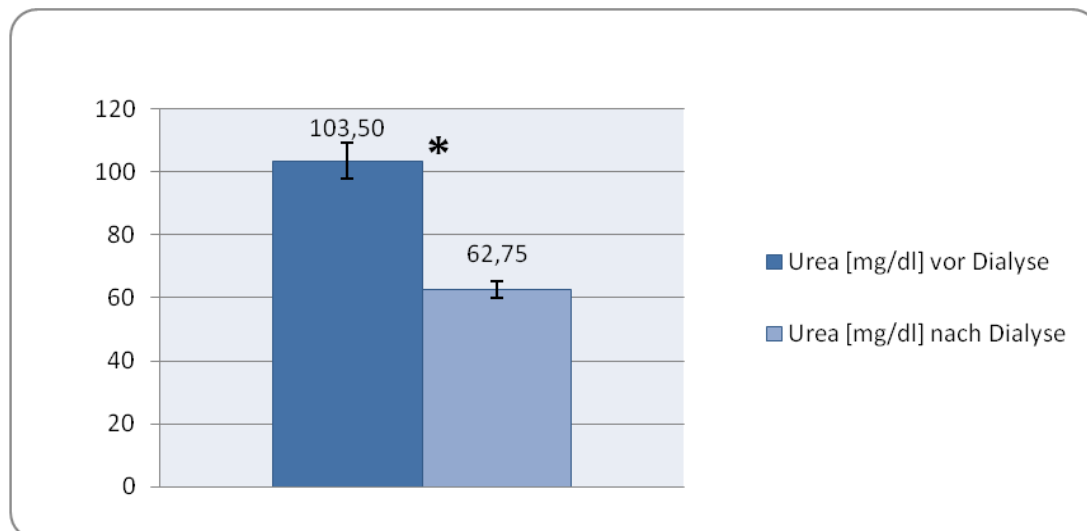


Abbildung 8: Serum-Harnstoff (mg/dl) vor und nach Dialyse (MW \pm SEM, $p \leq 0,05$)

Das Serum-Kalium konnte im Verlauf der Dialyse signifikant gesenkt werden von $4,7 \pm 0,04$ mmol/l (MW \pm SEM) auf $4,42 \pm 0,04$ mmol/l (MW \pm SEM, $p \leq 0,05$), wobei in 18 von 202 (9%) Behandlungen prädialytisch eine Hyperkaliämie vorlag, d.h. ein Serum-Kalium von $> 5,5$ mmol/l. Bei allen 18 Behandlungen lag das Kalium postdialytisch im Normbereich, d.h. im Laborreferenzbereich von $3,5 - 5,5$ mmol/l.

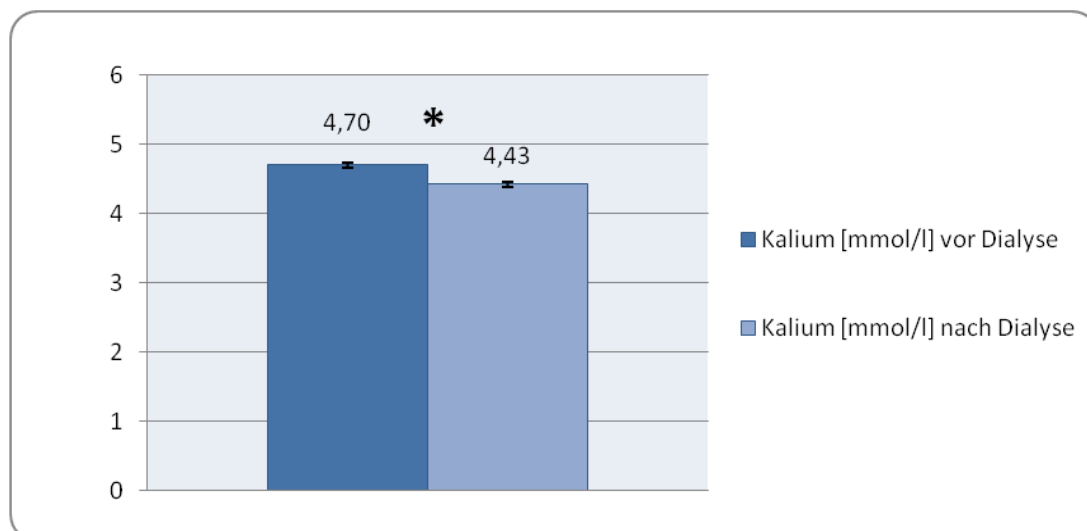


Abbildung 9: Serum-Kalium (mmol/l) vor und nach Dialysebehandlung (MW \pm SEM, $p \leq 0,05$)

Das Serum-Natrium blieb hingegen nahezu unverändert, d.h. $135,93 \pm 0,36$ mmol/l (MW \pm SEM) vor und $135,88 \pm 0,25$ mmol/l (MW \pm SEM, $p > 0,05$) nach der Dialyse.

Der pH-Wert lag vor der Dialyse bei $7,37 \pm 0,006$ (MW \pm SEM) und nach der Dialyse bei $7,4 \pm 0,005$ (MW \pm SEM, $p \leq 0,05$), was einer signifikanten Alkalisierung um 0,03 entspricht. Dabei lag in 36 von 71 (51%) Behandlungen ein prädialytisch azidotischer pH-Wert nach der Dialyse im Normbereich (7,35 – 7,45).

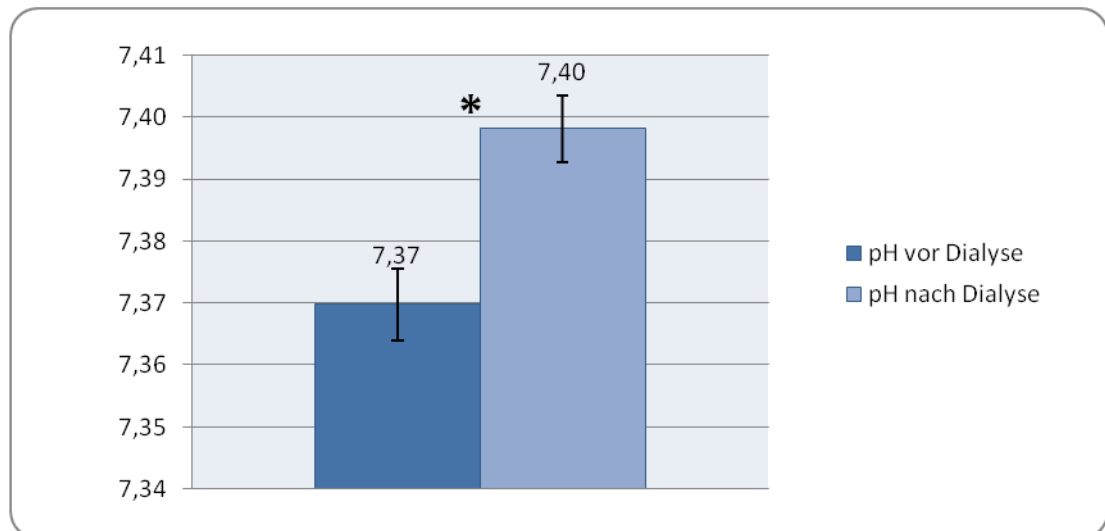


Abbildung 10: pH vor und nach Dialyse (MW \pm SEM, $p \leq 0,05$)

Das Standardbikarbonat (SBC) lag vor der Dialyse bei $23 \pm 0,23$ mmol/l (MW \pm SEM) und war nach der Dialyse bei $24 \pm 0,17$ mmol/l (MW \pm SEM, $p \leq 0,05$), was einer signifikanten Erhöhung um $1 \pm 0,2$ mmol/l (MW \pm SEM) entspricht.

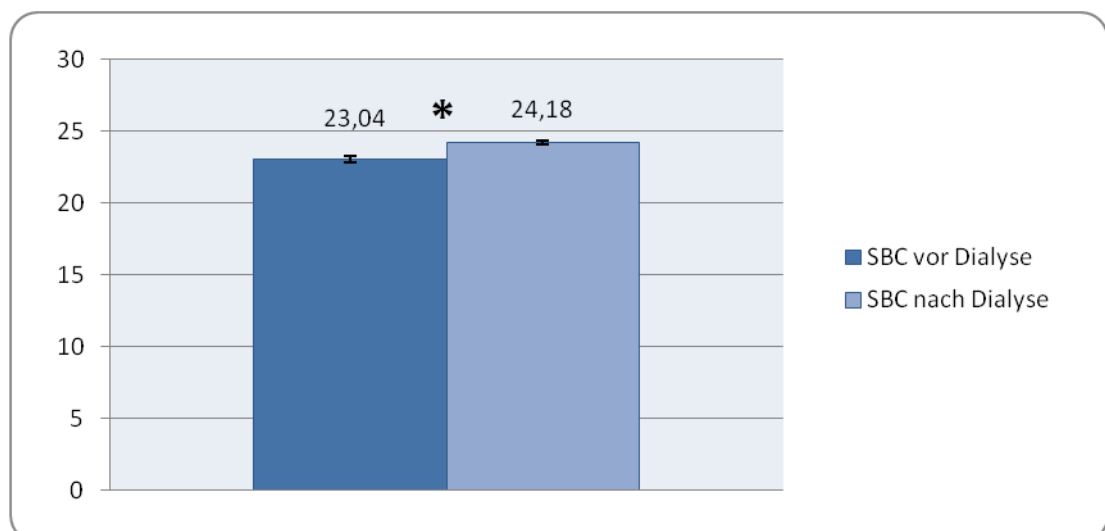


Abbildung 11: Standard Bikarbonat (mmol/l) vor und nach Dialyse (MW \pm SEM, $p \leq 0,05$)

3.4 Hämodynamische Stabilität

Als hämodynamische Parameter dienten der Blutdruck (systolisch/diastolisch) und der benötigte Katecholaminbedarf. Ferner wurde die Körpertemperatur vor und nach Dialyse dokumentiert.

Der systolische Blutdruck lag im Mittel bei $123 \pm 1,4$ mmHg (MW \pm SEM) vor der Behandlung und $128 \pm 1,49$ mmHg (MW \pm SEM, $p \leq 0,05$) nach der Dialyse, was einer signifikanten Steigerung um 5 mmHg entspricht. Der diastolische Blutdruck lag vor der Dialyse bei 54 ± 1 mmHg (MW \pm SEM) und danach bei 58 ± 1 mmHg (MW \pm SEM, $p \leq 0,05$), was ebenfalls eine signifikante Erhöhung um 4 mmHg bedeutet.

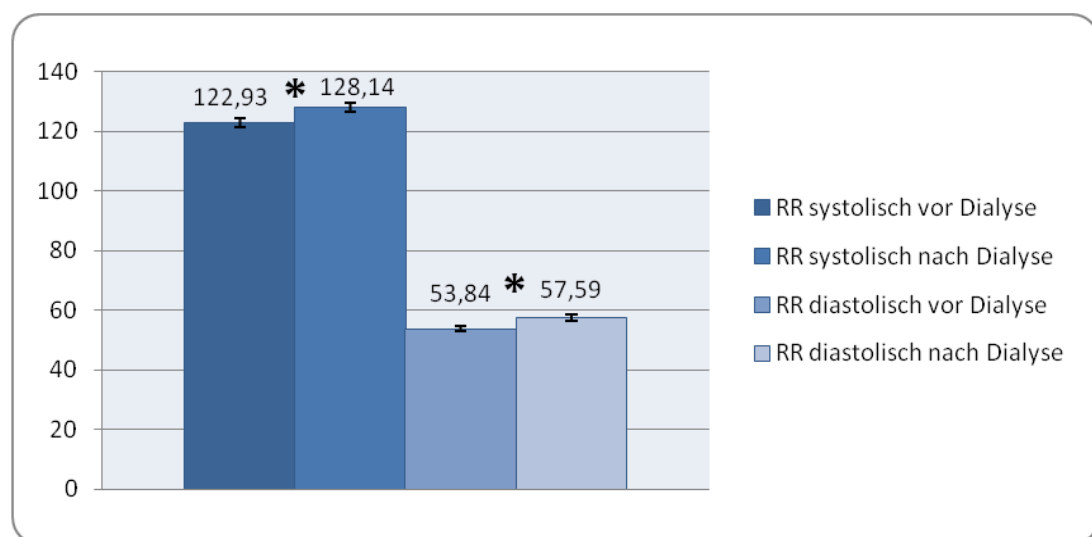


Abbildung 12: Blutdruck systolisch/diastolisch (mmHg) vor und nach Dialyse (MW \pm SEM, $p \leq 0,05$)

Als Katecholamine wurden Noradrenalin und Adrenalin verwendet, wobei in 47 % der Behandlungen gar keine Vasopressoren nötig waren. In 53 % der Fälle waren bereits vor der Dialysebehandlung $0,31 \pm 0,04$ mg/h (MW \pm SEM) der Katecholamine appliziert worden. Nach der Dialysebehandlung zeigte sich ein nahezu unveränderter Katecholaminverbrauch mit $0,30 \pm 0,04$ mg/h (MW \pm SEM, $p > 0,05$).

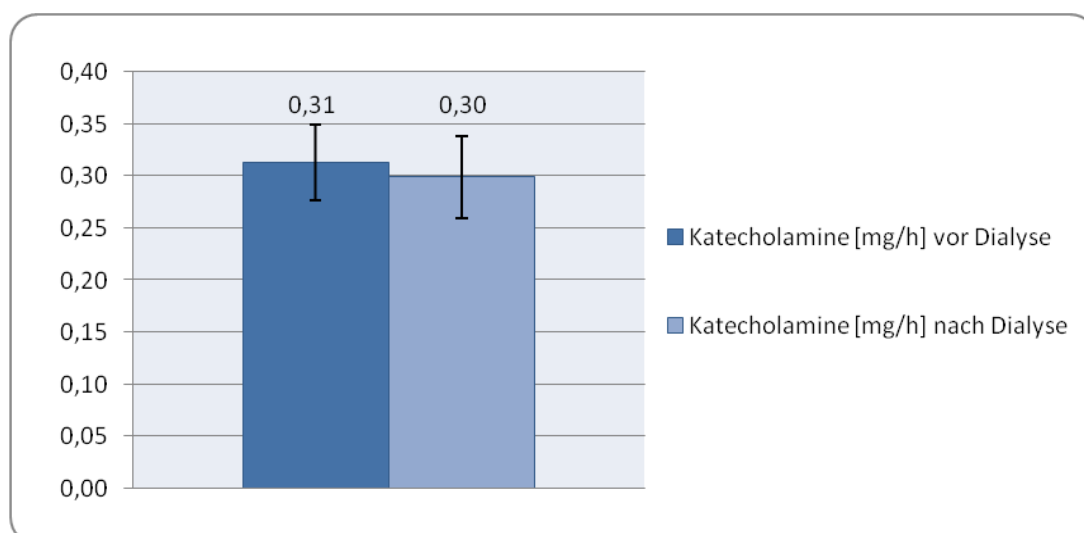


Abbildung 13: Katecholaminisierung (mg/h) vor und nach Dialysebehandlung (MW \pm SEM, $p > 0,05$)

Die Körpertemperatur lag vor Dialyse durchschnittlich bei $36,9 \pm 0,06$ Grad Celsius (MW \pm SEM) und war mit $36,4 \pm 0,06$ Grad Celsius (MW \pm SEM, $p \leq 0,05$) nach der Behandlung signifikant geringer, was einem Abfall der Körpertemperatur von $0,5 \pm 0,07$ Grad Celsius (MW \pm SEM, $p \leq 0,05$) während der Dialyse entspricht. Zu schwerwiegenden Hypo- bzw. Hyperthermien kam es jedoch bei keiner der 202 Behandlungen.

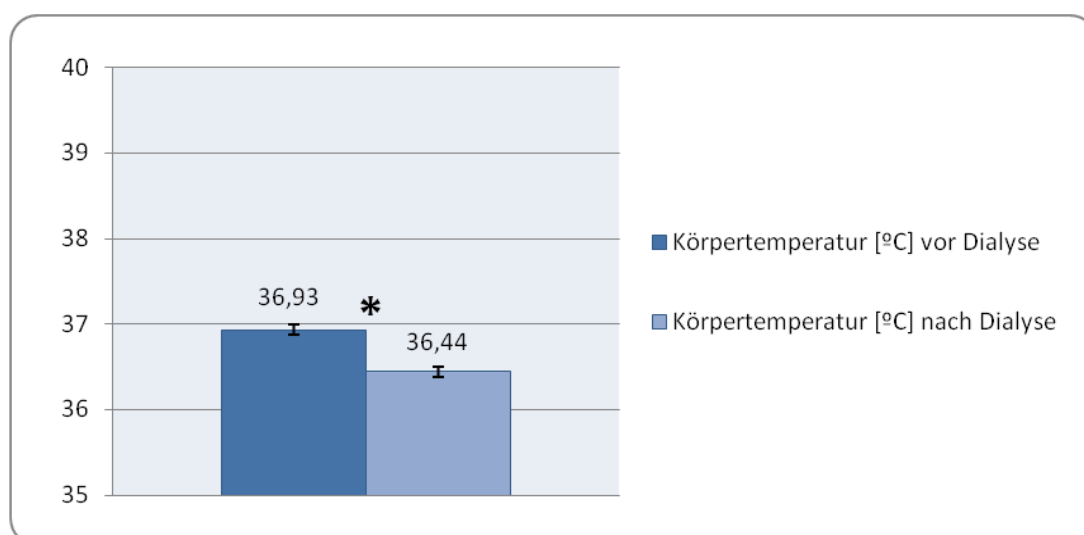


Abbildung 14: Körpertemperatur (Grad Celsius) vor und nach Dialyse (MW \pm SEM, $p \leq 0,05$)

3.5 Ökonomische Effizienz und Praktikabilität

Das Dialysepersonal gab in keiner der 202 dokumentierten Behandlungen Probleme beim Aufbau des GENIUS®-Therapiesystems an, ebenso musste bei keiner Behandlung Verbrauchsmaterial verworfen werden. Die Katheter-Qualität wurde in 76 % der Behandlungen als gut, in 20 % als mäßig und in 4 % als schlecht charakterisiert. In 91 % gab es keine Alarmierungen des Systems, in 7 % der Behandlungen kam es zu einem Druck- und in jeweils 1 % zu einem Luftalarm und einem Alarm auf Grund der Heparinpumpe.

In 80 % berichtete das Dialysepersonal über keine Probleme mit dem GENIUS®-Therapiesystem, in 13 % traten klinische Probleme des Patienten (z.B. Hypothermie oder Shuntprobleme) auf und in 7 % ließen sich Probleme eindeutig mit dem Dialysesystem (z.B. Koagulation des Dialyskatheters oder Luftalarm) in Verbindung bringen.

Bei den Dialysebehandlungen wurde durchschnittlich ein Bolus von 641 ± 86 IE (MW \pm SEM) Heparin verabreicht, wobei zur individuellen, patientenadaptierten Aufrechterhaltung der Antikoagulation durchschnittlich 702 ± 33 IE pro h (MW \pm SEM) benötigt wurden. Pro Behandlung wurden so insgesamt 9877 ± 609 IE (MW \pm SEM) Heparin benötigt. Bei 67 von 202 Einzelbehandlungen war keinerlei Antikoagulation notwendig. Dabei kam es wiederum in 3 der 67 (4,5%) Behandlungen ohne Heparin zu Problemen mit dem Shaldonkatheter bzw. zu einer Koagulation des Schlauch-Systems, die im Zusammenhang mit der fehlenden Antikoagulation diskutiert werden können. Demgegenüber kam es aber in 4 der 135 (3%) Behandlungen mit Heparin ebenfalls zu derartigen Problemen.

3.6 Spezielle Ergebnisse aus Behandlungskollektiv A

Eingeschlossen sind nur Patienten ($n = 39$), die mindestens 24 Stunden Pause zur letzten Dialyse hatten oder erstmalig dialysiert wurden. Die durchschnittliche Behandlungsdauer lag dabei bei $12,19 \pm 0,9$ h (MW \pm SEM), wobei 1837 ± 164 ml (MW \pm SEM) bei einem Blutfluss von 201 ± 9 ml/min (MW \pm SEM) ultrafiltriert wurden.

Das Serum-Kreatinin lag vor Dialysebeginn bei $3,53 \pm 0,4$ mg/dl (MW \pm SEM) und danach bei $1,68 \pm 0,2$ mg/dl (MW \pm SEM, $p \leq 0,05$), was eine signifikante Reduktion von 53 % bedeutet.

Der prädialytische Serum-Harnstoff betrug $190,72 \pm 13$ mg/dl (MW \pm SEM) und nach der Dialyse $81,64 \pm 7$ mg/dl (MW \pm SEM, $p \leq 0,05$), was einer URR von 57 % entspricht.

Der systolische Blutdruck stieg signifikant um 6 mmHg (MW, $p \leq 0,05$), der diastolische ebenfalls signifikant um 4 mmHg (MW, $p \leq 0,05$) im Verlauf der Dialysebehandlung an.

Die Körpertemperatur fiel im Verlauf der Dialyse um 0,4 Grad Celsius (MW, $p \leq 0,05$) signifikant ab.

3.7 Spezielle Ergebnisse aus Behandlungskollektiv B

Patienten im Behandlungskollektiv B ($n = 97$) erhielten eine Dialysebehandlung von maximal 12 Stunden Dauer, wobei der Abstand der Dialysebehandlungen von der individuellen klinischen Situation der Patienten abhängig war. Die durchschnittliche Behandlungsdauer lag bei $9,64 \pm 0,25$ h (MW \pm SEM) bei einem mittleren Blutfluss von $194,4 \pm 4,4$ ml/min (MW \pm SEM). Das Ultrafiltrationsvolumen betrug 1949 ± 106 ml (MW \pm SEM).

Das Serum-Kreatinin sank im Verlauf der Dialyse signifikant von $1,95 \pm 0,19$ mg/dl (MW \pm SEM) auf $1,14 \pm 0,1$ mg/dl (MW \pm SEM, $p \leq 0,05$), was einer Reduktion von 29 % entspricht.

Der Serum-Harnstoff fiel ebenfalls von $120,79 \pm 9,5$ mg/dl (MW \pm SEM) auf $68,43 \pm 4,4$ mg/dl (MW \pm SEM, $p \leq 0,05$), was einer URR von 30 % entspricht.

Der systolische Blutdruck stieg um durchschnittlich 4 mmHg (MW, $p > 0,05$), der diastolische Blutdruck um 3 mmHg (MW, $p > 0,05$).

Die Körpertemperatur fiel im Verlauf der Dialyse signifikant von 37,1 Grad Celsius (MW, $p \leq 0,05$) auf 36,8 Grad (MW, $p \leq 0,05$), was einer Differenz von 0,3 Grad Celsius entspricht.

4 Diskussion

Ziel der Arbeit ist, das SLEDD Verfahren und seinen Einsatz auf Intensivstation anhand des GENIUS®-Therapiesystems hinsichtlich Effizienz und Ökonomie zu charakterisieren.

Da bei allen Behandlungen auch diejenigen eingeschlossen sind, bei denen es aufgrund der Notwendigkeit einer kontinuierlichen Behandlung zu keinem nennenswerten Anstieg der Retentionsparameter kam, werden in einer Subgruppenanalyse die Gesamt- und Erstbehandlungen getrennt betrachtet.

4.1 Dialyseeffizienz

Die Effektivität des GENIUS®-Therapiesystems lässt sich am Besten anhand der Harnstoff-Elimination (URR) und der Clearance anderer löslicher Moleküle beurteilen.

Die vorliegende Arbeit zeigt eine URR von 26 % und eine Kreatinin-Reduktionsrate von ebenfalls 26 % über alle 202 Behandlungen hinweg. Bei Erstbehandlungen (Subgruppe A) zeigt sich eine URR von 57 % und eine Kreatinin-Reduktionsrate von 53 % bei im Mittel 12 h Behandlungszeit. Eine effektive Clearance unter dem GENIUS® - Therapiesystem kann so nachgewiesen werden, welche den Ergebnissen bisheriger Untersuchungen entspricht:

Hierzu zeigten bereits Lonnemann et al. (15) an 20 Patienten mit akutem Nierenversagen bei Multi-Organ-Dysfunktions-Syndrom (MODS), dass die durchschnittliche Harnstoff-Clearance unter Behandlung mit dem GENIUS® -

Therapiesystem bei 59,8 ml/min lag (entsprechend 3,6 l/h oder 64,6 l/d). Insgesamt wurden 14,1 +/- 6,5 g Harnstoff pro Tag entfernt.

Auch Kielstein et al. (19) bestätigten in einer kontrollierten randomisierten Studie eine URR von 53 % und konstatierten der SLEDD Dialyse zudem die gleiche Effizienz in 12 Stunden zu erbringen, wie die CVVH in 24 Stunden. Ebenso konnte ein Ausgleich der Azidose durch Anwendung der SLEDD schneller erreicht werden als mit dem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren, die Harnstoff-Clearance war jedoch mit beiden Verfahren ähnlich hoch.

Morgera et al. (20) demonstrierten in einer Studie bei insgesamt 21 Patienten mit ANV eine URR von 51 % bei Patienten mit Heparin-Antikoagulation und 53 % bei Patienten mit Citrat-Antikoagulation.

Als wichtigstes Kation des Extrazellulärspaces wurde das Natrium im Serum vor und nach jeder Dialysebehandlung analysiert. Aufgrund der These von Ronco (16), der die Niere als ein Regelsystem betrachtet und die Hämodialyse als eine transiente Vergrößerung des physiologischen Extrazellulärspaces sieht, wird in der vorliegenden Arbeit der Natrium-Haushalt der Patienten untersucht. Das Ergebnis der Studie zeigt, dass das Serum-Natrium vor und nach Dialyse praktisch identisch bleibt (135,93 vs. 135,88 mmol/l, $p > 0,05$), was auf die patientengerecht individuell hergestellte Dialysierflüssigkeit zurückzuführen ist.

Als entscheidendes Ion des Intrazellulärspaces wird demgegenüber das Kalium im Serum vor und nach jeder Dialysebehandlung analysiert.

Fliser (13) berichtete von einer hocheffektiven Dialysetherapie des GENIUS® - Therapiesystems im Falle einer akuten Hyperkaliämie.

Diese These kann auch im Patientengut der vorliegenden Studie untermauert werden. In 18 von 202 Behandlungen liegt prädialytisch eine Hyperkaliämie im Serum vor, d.h. ein Serum-Kalium von $> 5,5$ mmol/l. Bei allen 18 Behandlungen liegt das Kalium postdialytisch im Normbereich, d.h. im Laborreferenzbereich von 3,5 – 5,5 mmol/l.

Aufgrund dieser Datenlage kann allerdings nicht gezeigt werden, nach welcher Dialysezeit sich bereits die Korrektur der Hyperkaliämie eingestellt hat, da die Hyperkaliämie häufig mit einem ANV einherging und so häufig die Dialysebehandlung aus anderweitigen Indikationen (z.B. Entwässerung) fortgesetzt

werden musste. Festgestellt werden kann, dass bei Hyperkaliämie nach der Dialysebehandlung in 100 % das Serum-Kalium der Patienten im Normbereich (3,5 – 5,5 mmol/l) lag.

Da die Patienten im untersuchten Intensiv-Kollektiv häufig im Rahmen des Nierenversagens eine metabolische Azidose aufweisen, wird vor und nach jeder Dialyse mit dem GENIUS®-Therapiesystem eine arterielle Blutgasanalyse (BGA) angefertigt.

Zu deren Beurteilung dienen exemplarisch der pH-Wert und das Standardbikarbonat.

Der pH-Wert, der ja auch eng mit dem Kalium-Haushalt verbunden ist, kann signifikant von 7,37 auf 7,40 erhöht werden. Man kann ferner feststellen, dass sich der pH-Wert nach der Dialyse zum Alkalischen verändert und der Säure-Base-Haushalt im Wesentlichen konstant gehalten wird.

Morgera et al. (20) bestätigten in ihrer Arbeit eine Veränderung des pH-Wertes ins Alkalische und verzeichneten einen ähnlichen Anstieg von 7,35 auf 7,39 bei Patienten mit Citrat Antikoagulation und von 7,36 auf 7,40 bei Patienten mit Heparin-Antikoagulation.

Analog zum pH-Wert vollzieht das Standardbikarbonat nach einer Behandlung mit dem GENIUS®-Therapiesystem eine Veränderung und steigt von 23,0 auf 24,2 mmol/l signifikant an, was eine Korrektur der metabolischen Azidose anzeigt und auch auf die bikarbonatgepufferte Dialysierflüssigkeit zurückzuführen ist.

Morgera et al. (20) zeigten einen ähnlichen Effekt. Zudem zeigte diese Arbeit bei Citrat-Antikoagulation einen signifikant höheren Standardbikarbonatanstieg als bei einer Antikoagulation mit Heparin.

4.2 Kreislaufstabilität

Ein weiterer wichtiger Aspekt, insbesondere bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis, ist die Aufrechterhaltung der hämodynamischen Stabilität unter der Behandlung mit unterschiedlichen Dialyseverfahren.

Die größere hämodynamische Stabilität wird den kontinuierlichen Nierenersatzverfahren im Gegensatz zu den intermittierenden Verfahren zugesprochen. Dies wurde auch schon mehrfach in prospektiven und zum Teil randomisierten Studien nachgewiesen (21; 22).

So zeigten Schortgen et al. (23), dass es bei einer intermittierenden Dialyse in 68 % zu behandlungsbedürftigen Blutdruckabfällen kommen kann.

Van Holder befasste sich ebenfalls mit der Überlegenheit kontinuierlicher Nierenersatzverfahren gegenüber intermittierender Hämodialyse. Er wies darauf hin, dass dies bisher in keinen Studien durch verbesserte Überlebensraten oder Patienten-Outcome belegt werden konnte. Hämodynamische Stabilität, schonende Korrektur von Hypervolämie und gute Clearanceleistung sieht van Holder als erwiesene Vorteile von kontinuierlichen Nierenersatzverfahren bei Intensiv-Patienten mit ANV. Diese Vorteile könne aber auch die sogenannte „slow low efficient daily dialysis“ (SLEDD) erbringen. SLEDD bedient sich dabei der Methoden der Standarddialyse jedoch mit geringerem Blut- und Dialysatfluss als bei der intermittierenden Hämodialyse. Van Holder sieht damit in SLEDD eine ernsthafte Alternative zu kontinuierlichen Verfahren in der Behandlung von Intensivpatienten mit ANV (24).

Bei Lonnemann et al. (15) zeigte der arterielle Blutdruck während der ganzen SLEDD-Behandlung (mittlere Ultrafiltrationsrate während der 18-Stunden-verlängerten High-flux-Dialyse mit dem GENIUS®-Therapiesystem 120 ml/h) stabile Werte und es trat keine hämodynamische Instabilität auf. Mögliche Gründe für die kardiovaskuläre Stabilität unter der Genius-Behandlung könnte die Abkühlung der Dialysat-Temperatur und der Temperatur des Blutes im extrakorporalen Kreislauf sein (Abfall um 5 +/- 0,5°C während der 18-stündigen Behandlung) - bei gleich bleibender Körperkerntemperatur. Beim GENIUS®-Therapiesystem wird das Dialysat vor der Behandlung hergestellt und auf die gewünschte Temperatur eingestellt. Ein Temperaturverlust bei den unbeheizten Dialysat-Tanks wird durch die Isolierung

gering gehalten. Der trotzdem auftretende Temperaturverlust kann jedoch über einen Anstieg des peripheren Widerstands eine Verbesserung der Blutdruckstabilität bewirken (30).

Die SLEDD mit einer konventionellen Dialysemaschine (Fresenius 2008H) wurde zwar auch in den Untersuchungen von Marshall et al (25; 26) von den meisten Patienten unter Einhaltung des Ultrafiltrationsziels (ca. 3 Liter pro Behandlung) weitgehend hämodynamisch toleriert. Dennoch kam es in einigen Fällen zu hypotensiven Blutdruckwerten, die in 7,6 % der Behandlungen eine Unterbrechung der Therapie notwendig machten. Bei Patienten, bei denen bereits vor der Dialysebehandlung inotrope Medikamente nötig waren, konnte ein Anstieg der Katecholamine unter der Therapie verzeichnet werden. Hierzu muss jedoch beachtet werden, dass all diese Patienten bereits auch vor Wechsel auf SLEDD die iHD nicht tolerierten. 3 von 11 Patienten, die während der SLEDD hypotensiv blieben, wurden im Verlauf mit einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren (CVVH) behandelt und zeigten auch unter dieser Therapie eine hämodynamische Instabilität.

In der Arbeit von Kielstein et al. (19) zeigte sich bezüglich der hämodynamischen Parameter, wie durchschnittlicher arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, kardiale Auswurfleistung, systemischer Gefäßwiderstand und Katecholamindosen, kein signifikanter Unterschied im Vergleich der CRRT und SLEDD bei kritisch kranken Patienten mit akutem Nierenversagen.

Insgesamt überwiegen die Arbeiten, die eine hämodynamische Stabilität der SLEDD bestätigen und den Einsatz bei kritischen kranken Patienten auf Intensivstation als eine gute Alternative zur iHD sehen (27; 28).

Die Kreislaufstabilität wird auch in der vorliegenden Studie anhand der invasiv gemessenen Blutdruckwerte evaluiert. Der Blutdruck steigt von 123/54 mmHg vor der Dialyse auf 128/58 mmHg nach der Dialyse signifikant an. Der bei der iHD zu beobachtende Effekt einer Hypotension nach der Dialyse (29) bleibt aus und spricht für eine gute Kreislaufstabilität der SLEDD mit dem GENIUS®-Therapiesystem.

Die Kernkörpertemperatur fällt bei den dokumentierten Dialysebehandlungen von im Mittel 36,9 auf 36,4 Grad Celsius um 0,5 Grad Celsius signifikant ab.

Auch Lonnemann et al. (15) berichteten in ihrer Studie von einem allerdings nicht signifikanten Temperaturabfall von 36,8 vor der Dialyse auf 36,2 nach der Dialysehandlung nach insgesamt 18 Stunden Hämodialyse-Behandlung mit dem GENIUS®-Therapiesystem.

Kleophas berichtete auch über eine sehr geringe Inzidenz von hypotonen Episoden (Blutdruck $\leq 100/70$) mit insgesamt 5,2 % seinem beobachteten Patientenkollektiv ($n = 86$) und führte diese ebenfalls auf die Temperatur-Modellierung zurück (31).

Die kardiovaskuläre Stabilität kann aber auch als Vorteil der eingesetzten Bikarbonat-gepufferten Substitutionslösung betrachtet werden, wie Barenbrock et al. (32) zeigten.

Die anhand der Blutdruckwerte beobachtete Kreislaufstabilität lässt sich in der vorliegenden Studie auch am Katecholaminverbrauch verifizieren:

Der Katecholaminverbrauch steigt unter der Behandlung nicht an (0,31 vs. 0,30 mg/h; $p > 0,05$), wobei in 48 % der Fälle im Zusammenhang mit der GENIUS-Dialysebehandlung keinerlei Katecholamine verwendet wurden.

Kielstein et al. (19) sahen bei allen untersuchten Kreislaufparametern inklusive des Katecholamin-Verbrauchs zudem keinerlei Unterschiede zwischen SLEDD und CVVH.

4.3 Antikoagulation

Betrachtet man die normalerweise während einer Dialysetherapie notwendige Antikoagulation, muss zwischen der SLEDD mit konventionellem Dialysegerät und der SLEDD mit dem GENIUS®-Therapiesystem unterschieden werden:

Das geschlossene System beim GENIUS®-Therapiesystem ist vollständig flüssigkeitsgefüllt und somit das luftleere System weniger thrombogen und gerinnungsaktivierend (13; 14), wodurch der Heparinverbrauch gesenkt werden kann.

Kielstein et al. (19) bestätigten die Aussage von Lonnemann et al. (15), dass die benötigte Menge an Heparin zur Antikoagulation bei der SLEDD mit dem GENIUS®-Therapiesystem deutlich niedriger war verglichen mit der CRRT bei kritisch kranken, mechanisch beatmeten Patienten mit akutem Nierenversagen.

Diese Aussage konnte von Lonnemann et al. (15) unterstützt werden, da es bei diesen Untersuchungen mit der SLEDD mit dem GENIUS®-Therapiesystem keine Gerinnselfbildung gab, auch wurden keine ernsthaften Blutungskomplikationen beobachtet. Zur Antikoagulation wurde Heparin mit einer Bolusinjektion von 1000 IE vor Behandlungsbeginn und einer kontinuierlichen Gabe von 500 IE/h verwendet. Dabei hervorzuheben ist, dass bei den untersuchten 20 Patienten keine Kontraindikationen gegen die Anwendung von Heparin vorlagen. Wenn eine Antikoagulation bei einem bestimmten Patientengut komplett zu vermeiden war, trat auch unter der Behandlung mit der SLEDD mit dem GENIUS®-Therapiesystem meist nach einer variablen Zeitspanne eine Koagulation auf, und es war meist nicht möglich, eine 18-stündige Behandlung ohne Wechsel des Dialysators und des Blutschlauches durchzuführen.

Möglicherweise könnte bei solchen Patienten die regionale Antikoagulation mit Citrat eine Alternative darstellen. In einer kleinen Studie von Bagshaw et al. (33) wurde bei kritisch kranken Patienten die systemische Antikoagulation mit Heparin mit der regionalen Antikoagulation mit Citrat unter Anwendung der CRRT verglichen. Hierbei konnte durch die Nutzung von Citrat die Intaktheit des Dialysefilters signifikant länger aufrechterhalten werden, jedoch fehlen hierzu weitere randomisierte kontrollierte Studien.

In unserer Studie mit dem GENIUS®-Therapiesystem wird durchschnittlich ein Bolus von 641 ± 86 IE Heparin ($MW \pm SEM$) verabreicht, wobei zur individuellen, patientenadaptierten Aufrechterhaltung der Antikoagulation durchschnittlich 702 ± 33 IE Heparin pro h ($MW \pm SEM$) benötigt werden. Pro Behandlung werden bei einer durchschnittlichen Behandlungszeit von 14,6 h insgesamt 9877 ± 609 IE Heparin ($MW \pm SEM$) benötigt.

Bei 67 von 202 Einzelbehandlungen war zudem keinerlei Antikoagulation notwendig, was 33 % entspricht.

Morgera et al. (20) benötigten in ihrer Cross-Over-Studie bei 21 Patienten durchschnittlich 750 IE Heparin bei einem Bolus von 1000 IE Heparin.

Frank et al. (34) zeigten an einem kleinen Patientenkollektiv von 5 Patienten ebenfalls, dass eine Heparin-freie Behandlung unter Verwendung von Dalteparin mit dem GENIUS®-Therapiesystem über 4,5 h komplikationslos möglich ist.

4.4 Ökonomische und praktische Aspekte

In der vorliegenden Studie gibt das Fachpersonal in keiner der 202 dokumentierten Behandlungen Probleme beim Aufbau des GENIUS®-Therapiesystems an, ebenso muss bei keiner Behandlung Verbrauchsmaterial verworfen werden. Die Katheterqualität wird in 76 % der Behandlungen als „gut“ beurteilt. In 91 % der Behandlungen verläuft die Therapie ohne Geräte-Alarm. Das GENIUS®-Therapiesystem imponiert vor allem durch seine einfache Handhabung, die geringe Störanfälligkeit und die Mobilität und hält somit auch den hohen Anforderungen auf der Intensivstation stand.

Bei der SLEDD mit dem GENIUS®-Therapiesystem muss grundsätzlich bedacht werden, dass die Investitionskosten nicht unerheblich sind. Der Einsatz eines solchen Systems rechnet sich laut Herstellerfirma ab 400 Hämofiltrationstagen pro Jahr (35).

Prinzipielle Rechnungen zur Kostenfrage im Vergleich der SLEDD und CRRT mit einem konventionellen Dialysegerät stellten bereits Berbece et al. (36) an:

Die durchschnittlichen täglichen Kosten für die SLEDD lagen bei \$ 240, die für die CRRT mit einer Citrat-Antikoagulation bei \$ 440 und mit einer Heparin-Antikoagulation bei \$ 335. Der größte Kostenunterschied war vor allem durch die Filtersets und das Dialysat bedingt, die für die CRRT viel kostenspieler sind. Die Kosten pro Woche beliefen sich auch deshalb bei der SLEDD niedriger, da diese sechsmal im Gegensatz zur CRRT (siebenmal) durchgeführt wurde.

Die Anwendung der SLEDD-Behandlungen erlaubt durch die kürzere Behandlungsdauer eine größere Mobilität des Patienten und kann je nach Infrastruktur der einzelnen Zentren möglicherweise Kosten einsparen.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Das GENIUS®-Therapiesystem stellt einerseits als SLEDD auf der Intensivstation eine Bereicherung zur Therapie des ANV, andererseits eine kostengünstige Alternative zu kontinuierlichen Behandlungsverfahren dar.

Das SLEDD Verfahren mit dem GENIUS®-Therapiesystem hat eine hohe Dialyseeffizienz gepaart mit guter Kreislaufstabilität. Durch die insgesamt kürzere Behandlungszeit der SLEDD im Vergleich zur CRRT kann Heparin eingespart werden und es steht mehr Zeit zur Mobilisierung des Patienten zur Verfügung. Auch der geringere pflegerische Aufwand und die geringe Störanfälligkeit des Systems führen zu einer guten Akzeptanz auf Intensivstation.

In Abhängigkeit von der Anzahl der Behandlungen pro Jahr besteht ferner ein Einsparpotential der SLEDD mit dem GENIUS®-Therapiesystem gegenüber der konventionellen kontinuierlichen Nierenersatztherapie auf Intensivstation.

Das GENIUS®-Therapiesystem wird deshalb möglicherweise seine Stellung in der Behandlung des akuten Nierenversagens, insbesondere in der Intensivmedizin weiter ausbauen können und auf Dauer eine gute Option in der Nierenersatztherapie darstellen.

6 Abbildungsverzeichnis mit Quellennachweis

Abbildung 1: Hämodialyse im Jahre 1926 mit Georg Haas am Krankenbett	3
Entnommen aus: Jost Benedum: Die Frühgeschichte der künstlichen Niere; in Gießener Universitätsblätter, Jg. 33, Dezember 2000, S. 69-76	
Abbildung 2: Die erste „künstliche Niere“ von Kolff	4
Entnommen aus: Sieberth, H.-G., Geschichtlicher Überblick über die Behandlung des akuten Nierenversagens in Deutschland, Die geschichtliche Entwicklung der Intensivmedizin in Deutschland, Anaesthesist Nr. 1, Jahr 2000, S. 59	
Abbildung 3: C. Moeller (rechts) und H. Köhling während einer Dialyse-Behandlung mit der von ihnen entwickelten künstlichen Niere am 19. Dezember 1952	5
Entnommen aus: Sieberth, H.-G., Geschichtlicher Überblick über die Behandlung des akuten Nierenversagens in Deutschland, Die geschichtliche Entwicklung der Intensivmedizin in Deutschland, Anaesthesist Nr. 1, Jahr 2000, S. 61	
Abbildung 4: Das GENIUS®90-Therapiesystem	7
Zur Verfügung gestellt von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, D – 61346 Bad Homburg v.d.H.	
Abbildung 5: Übersichtsschema der Dokumentation wichtiger Parameter zur Evaluation des GENIUS®-Therapiesystems	13
Erstellt mit Microsoft Word® 2003 bzw. 2007	
Abbildung 6: Schema des extrakorporalen Kreislaufes beim GENIUS®-Therapiesystem	15
Entnommen aus: Hämodialyse, GENIUS® 90-Therapie-System für die akute und chronische Hämodialyse; zur Verfügung gestellt von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, D – 61346 Bad Homburg v.d.H.	
Abbildung 7: Serum-Kreatinin (mg/dl) vor und nach Dialyse (MW ± SEM, $p \leq 0,05$)	26
Erstellt mit Microsoft Excel® 2003 bzw. 2007	
Abbildung 8: Serum-Harnstoff (mg/dl) vor und nach Dialyse (MW ± SEM, $p \leq 0,05$)	27
Erstellt mit Microsoft Excel® 2003 bzw. 2007	
Abbildung 9: Serum-Kalium (mmol/l) vor und nach Dialysebehandlung (MW ± SEM, $p \leq 0,05$)	27
Erstellt mit Microsoft Excel® 2003 bzw. 2007	
Abbildung 10: pH vor und nach Dialyse (MW ± SEM, $p \leq 0,05$)	28
Erstellt mit Microsoft Excel® 2003 bzw. 2007	
Abbildung 11: Standard Bikarbonat (mmol/l) vor und nach Dialyse (MW ± SEM, $p \leq 0,05$) ..	28
Erstellt mit Microsoft Excel® 2003 bzw. 2007	
Abbildung 12: Blutdruck systolisch/diastolisch (mmHg) vor und nach Dialyse (MW ± SEM, $p \leq 0,05$)	29
Erstellt mit Microsoft Excel® 2003 bzw. 2007	
Abbildung 13: Katecholaminisierung (mg/h) vor und nach Dialysebehandlung (MW ± SEM, $p = ns$)	30
Erstellt mit Microsoft Excel® 2003 bzw. 2007	
Abbildung 14: Körpertemperatur (Grad Celsius) vor und nach Dialyse (MW ± SEM, $p \leq 0,05$)	30
Erstellt mit Microsoft Excel® 2003 bzw. 2007	

7 Literaturverzeichnis

- (1) Von Leube, W. Über die Behandlung der Urämie. Wiesbaden 1883.
- (2) Bach, H. Die Entwicklung der künstlichen Niere aus Hydrodiffusion und Hämodialyse – von J.A. Nollot bis G.Haas. Der Ursprung des ersten künstlichen inneren Organs. Gießen 1983.
- (3) Haas, G. Versuche der Blutauswaschung am Lebenden mit Hilfe der Dialyse, Klinische Wochenschrift, Jhg. 4, Nr. 1, 1925, S. 14, zit. nach Bach S. 270.
- (4) Haas, G. Über die künstliche Niere, Deutsche Medizinische Wochenschrift, 77. Jhg. Nr. 52, 1952, S. 1641.
- (5) Moeller C. und Köhling H., Die apparative Blut-Dialyse („Künstliche Niere“) Überblick und eigene Erfahrungen, Klinische Wochenschrift, Jg. 34, Heft 21/22, 1956, S. 569-577.
- (6) Fassbinder W. Experience with the GENIUS hemodialysis system. Kidney Blood Press Res 2003; 26(2):96-99.
- (7) Fassbinder W. Renaissance of the batch methode? Nephrol Dial Transplant 1998; 13(12):3010-3012.
- (8) Kleophas W, Haastert B, Backus G, Hilgers P, Westhoff A, van EG. Long-term experience with an ultrapure individual dialysis fluid with a batch type machine. Nephrol Dial Transplant 1998; 13(12):3118-3125.
- (9) Dhondt AW, Vanholder AC, De Smet RV et al. Studies on dialysate mixing in the Genius single-pass batch system for hemodialysis therapy. Kidney Int 2003; 63(4):1540-1547.
- (10) Bernard C. Reprinted in: Homeostasis – Origins of the Concept, Edited by LL Langley, Dowden, Hutchinson & Ross Stroudsburg, Pennsylvania 1973.
- (11) Smith HW. The Kidney: Structure and Function in Health and Disease. New York, Oxford University Press, 1951.
- (12) Shaldon S, Koch K. Biocompatibility in hemodialysis: clinical relevance in 1995. Artif Organs 1995; 19(5): 395-397.
- (13) Fliser D. Renal replacement therapy in the intensive care unit with a single-pass batch system. EDTNA-ERCA J2002; Suppl 2:71-79; 74-82.
- (14) Schetz MR. Coagulation disorders in acute renal failure. Kidney Int Suppl 1998; 66:S96-101.

-
- (15) Lonnemann G, Floege J, Kliem V, Brunkhorst R, Koch KM. Extended daily veno-venous high-flux haemodialysis in patients with acute renal failure and multiple organ dysfunction syndrome using a single path batch dialysis system. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(8):1189-1193.
 - (16) Ronco C, Fabris A, Feriani M. Hemodialysis fluid Composition. In: Jacobs C et al. ed. *Replacement of renal function by Dialyse* Kluwer Dordrecht 1996: 256-276.
 - (17) Hoenich NA, Ronco C. Haemodialysis fluid: composition and clinical importance. *Blood Purif* 2007; 25(1):62-68.
 - (18) Hoenich NA, Ronco C, Levin R. The importance of water quality and haemodialysis fluid composition. *Blood Purif* 2006; 24(1):11-18.
 - (19) Kielstein JT, Kretschmer U, Ernst T et al. Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(2):342-349.
 - (20) Morgera S, Scholle C, Melzer C et al. A simple, safe and effective citrate anticoagulation protocol for the genius dialysis system in acute renal failure. *Nephron Clin Pract* 2004; 98(1):c35-c40.
 - (21) Davenport A, Will EJ, Davidson AM. Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. *Crit Care Med* 1993; 21(3):328-338.
 - (22) Stevens PE, Rainford DJ. Isovolemic hemodialysis combined with hemofiltration in acute renal failure. *Ren Fail* 1990; 12(4):205-211.
 - (23) Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C et al. Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(1):197-202.
 - (24) Vanholder R, van BW, Lameire N. What is the renal replacement method of first choice for intensive care patients? *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 Suppl 17:S40-S43.
 - (25) Marshall MR, Ma T, Galler D, Rankin AP, Williams AB. Sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards an adequate therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(4):877-884.
 - (26) Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, Alam MG, Chatoth DK. Sustained low-efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Kidney Int* 2001; 60(2):777-785.

-
- (27) Kumar VA, Craig M, Depner TA, Yeun JY. Extended daily dialysis: A new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(2):294-300.
 - (28) Van BW, Veys N, Vanholder R. Intermittent hemodialysis for renal replacement therapy in intensive care: new evidence for old truths. *Contrib Nephrol* 2007; 156:304-308.
 - (29) Schortgen F. Hypotension during intermittent hemodialysis: new insights into an old problem. *Intensive Care Med* 2003; 29(10):1645-1649.
 - (30) Kaufman AM, Morris AT, Lavarias VA et al. Effects of controlled blood cooling on hemodynamic stability and urea kinetics during high-efficiency hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(5):877-883.
 - (31) Kleophas W, Backus G. A simplified method for adequate hemodialysis. *Blood Purif* 2001; 19(2):189-194.
 - (32) Barenbrock M, Hausberg M, Matzkies F, de la MS, Schaefer RM. Effects of bicarbonate- and lactate-buffered replacement fluids on cardiovascular outcome in CVVH patients. *Kidney Int* 2000; 58(4):1751-1757.
 - (33) Bagshaw SM, Laupland KB, Boiteau PJ, Godinez-Luna T. Is regional citrate superior to systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy? A prospective observational study in an adult regional critical care system. *J Crit Care* 2005; 20(2):155-161.
 - (34) Frank RD, Muller U, Lanzmich R, Groeger C, Floege J. Anticoagulant-free Genius haemodialysis using low molecular weight heparin-coated circuits. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(4):1013-1018.
 - (35) Hopf HB, Hochscherf M, Jehmlich M, Leischik M, Ritter J. [Mobile single-pass batch hemodialysis system in intensive care medicine. Reduction of costs and workload in renal replacement therapy]. *Anaesthesist* 2007; 56(7):686-690.
 - (36) Berbece AN, Richardson RM. Sustained low-efficiency dialysis in the ICU: cost, anticoagulation, and solute removal. *Kidney Int* 2006; 70(5):963-968.

8 Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Geburtsdatum	01. Dezember 1982
Geburtsort	Regensburg
Eltern	Eveline Hartmann, Arzthelferin und Wolfgang Hartmann, Rechtsanwalt
Geschwister	Bruder Michael Hartmann
Konfession	römisch – katholisch
Familienstand	verheiratet mit Doris Hartmann (geb. Förster), Hauptschullehrerin

Ausbildungsdaten

1989 – 1991	<u>Schule am Sallerner Berg Regensburg</u>
1991 – 1993	<u>Grundschule Tegernheim</u>
1993 – 2002	<u>Musikgymnasium der Regensburger Domspatzen</u>
28. 06. 2002	Allgemeine Hochschulreife (Abitur)
01.07.2002 – 30.04.2003	Zivildienst und Pflegepraktikum am <u>Klinikum der Universität Regensburg</u> in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde (Leitung: Prof. Dr. med. Veit-Peter Gabel)
01. 10. 2003	Studium der Humanmedizin an der <u>Universität Regensburg</u>
09/2005	Ablegen des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (1. Staatsexamen nach ÄAppO von 2002)
01.10.2005	Fortsetzung des Studiums im klinischen Studienabschnitt am <u>Klinikum der Universität Regensburg</u>
12/2005	Aufnahme des Promotionsthemas „Dialysebehandlung mit dem GENIUS®-Therapiesystem: Historische Entwicklung sowie Effizienz und hämodynamische Stabilität im klinischen Einsatz“ am Klinikum der Universität Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Nephrologische Klinik, unter der Leitung von Herrn Privatdozent Dr. med. Martin Kammerl

05/ 2006 – 03/ 2008	Experimentelle Forschungstätigkeit im „Sonderforschungsbereich Niere“ (SFB 699) unter der Leitung von Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Bernhard K. Krämer
25.08.2008 - 14.12.2008	1. Tertial der Ausbildung im Praktischen Jahr im Fach Innere Medizin: Kantonsspital Glarus (Schweiz) unter der ärztlichen Leitung von Herrn Chefarzt Privatdozent Dr. med. Thomas Brack
15.12.2008 - 05.04.2009	2. Tertial der Ausbildung im Praktischen Jahr im Fach Chirurgie: Klinikum der Universität Regensburg unter ärztlicher Leitung von Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Hans Jürgen Schlitt (Allgemein- und Viszeralchirurgie), sowie Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Michael Nerlich (Unfallchirurgie und Handchirurgie)
06.04.2009 - 26.07.2009	3. Tertial der Ausbildung im Praktischen Jahr im Fach Allgemeinmedizin (Wahlfach): Akademische Lehrpraxis der Universität Regensburg unter ärztlicher Leitung von Herrn Dr. med. Carl Rauscher, Facharzt für Allgemeinmedizin
04. 11. 2009	Ablegen des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (2. Staatsexamen nach ÄAppO von 2002)
26. 11. 2009	Approbation als Arzt
Seit 01.01.2010	Assistenzarzt in Weiterbildung in der Klinik für Innere Medizin II am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg unter der ärztlichen Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Karl-Hermann Wiedmann

9 Danksagung

Mein ganz besonderer herzlicher Dank gilt Herrn Privatdozenten Dr. Martin Kammerl, der mir über die ganze Arbeit hinweg stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist. Herr Dr. Kammerl hat diese Studie initiiert, war von Anfang an mein Ansprechpartner in allen Belangen und hatte immer ein offenes Ohr und Zeit für Fragen jeder Art.

Ich möchte mich an dieser Stelle auch ganz herzlich bei dem ganzen Intensivpersonal der internistischen Intensivstationen 92 und 93 sowie dem Dialysepflegepersonal der Uniklinik Regensburg bedanken, ohne deren Hilfe und Kooperation die Dokumentation der notwendigen Daten sicher nicht so reibungslos funktioniert hätte.

Frau Eva Huber von Fresenius Medical Care Deutschland danke ich für die Unterstützung bei meiner Arbeit, besonders für die Bereitstellung von zahlreichem Literaturmaterial und Graphiken.

Herrn Prof. Dr. Riegger danke ich für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit in seiner Klinik erstellen zu können.

Ferner gilt mein Dank der gesamten Nephrologischen Klinik des Uniklinikums Regensburg, insbesondere Herrn Prof. Dr. Krämer sowie Herrn Prof. Dr. Banas.

Meine Arbeit möchte ich meinen lieben Eltern, Evi und Wolfgang Hartmann, widmen, die mich mein ganzes Leben lang, insbesondere im Medizinstudium unterstützt haben.

Außerdem möchte ich mich an dieser Stelle bei den vielen lieben Menschen bedanken, die mich auf meinem Lebensweg geprägt und begleitet haben und auch weiterhin begleiten: an erster Stelle meine Ehefrau Doris Hartmann, meine Großeltern Lisl und Johann Mauerer sowie meinen verstorbenen Opa Dr. Ludwig Hartmann und meine Oma Martha Hartmann.

Mein herzlichster Dank gilt ferner meinem Bruder Michael Hartmann für seine Unterstützung bei der graphischen Gestaltung der Arbeit.